CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Asil, 18,5 mg, tabletki powlekane
Asil, 37 mg, tabletki powlekane
Asil, 74 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Asil, 18,5 mg, tabletki powlekane
Każda tabletka powlekana zawiera chlorowodorek lurazydonu odpowiadający 18,6 mg lurazydonu.

Asil, 37 mg, tabletki powlekane
Każda tabletka powlekana zawiera chlorowodorek lurazydonu odpowiadający 37,2 mg lurazydonu.

Asil, 74 mg, tabletki powlekane
Każda tabletka powlekana zawiera chlorowodorek lurazydonu odpowiadający 74,5 mg lurazydonu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana

Asil, 18,5 mg, tabletki powlekane
Białe, okrągłe, wypukłe tabletki powlekane o średnicy 6 mm +/- 0,2 mm, z wytłoczonym „-".

Asil, 37 mg, tabletki powlekane
Białe, okrągłe, wypukłe tabletki powlekane o średnicy 8 mm +/- 0,2 mm, z wytłoczonym napisem „L".

Asil, 74 mg, tabletki powlekane
Jasnozielone, podłużne, wypukłe tabletki powlekane o długości 12,75 mm +/- 0,2 mm oraz 6,38 mm +/- 0,2 mm szerokości.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Asil jest wskazany do stosowania w leczeniu schizofrenii u dorosłych pacjentów oraz młodzieży w wieku od 13 lat.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dorośli
Zalecana dawka początkowa wynosi 37 mg lurazydonu raz na dobę. Nie ma konieczności wstępnego dostosowania dawki. Produkt ten jest skuteczny w zakresie dawek od 37 do 148 mg raz na dobę. Dawka powinna być zwiększana w oparciu o ocenę lekarza i obserwowaną odpowiedź kliniczną. Maksymalna dawka dobowa nie powinna przekraczać 148 mg.

Pacjenci stosujący dawki większe niż 111 mg raz na dobę, którzy przerwali leczenie na dłużej niż 3 dni, powinni wznawiać leczenie od dawki 111 mg raz na dobę, stopniowo zwiększając ją do uzyskania dawki optymalnej. W przypadku pozostałych dawek, pacjenci mogą wznowić leczenie w dotychczas stosowanej dawce bez konieczności stopniowego dochodzenia do wcześniejszej dawki.

Dzieci i młodzież
Zalecana dawka początkowa wynosi 37 mg lurazydonu raz na dobę. Nie ma konieczności wstępnego dostosowania dawki. Produkt ten jest skuteczny w zakresie dawek od 37 do 74 mg raz na dobę. Dawka powinna być zwiększana w oparciu o ocenę lekarza i obserwowaną odpowiedź kliniczną. Maksymalna dawka dobowa nie powinna przekraczać 74 mg. Lurazydon u dzieci powinien być przepisywany przez eksperta psychiatrii dziecięcej.

Dostosowanie dawki z uwagi na interakcje
W razie stosowania w skojarzeniu z umiarkowanymi inhibitorami CYP3A4 zalecana dawka początkowa lurazydonu wynosi 18,5 mg, a dawka maksymalna nie powinna przekraczać 74 mg raz na dobę. W razie stosowania w skojarzeniu z łagodnymi i umiarkowanymi induktorami CYP3A4 (patrz punkt 4.5) może być potrzebna modyfikacja dawki lurazydonu. W przypadku silnych inhibitorów i induktorów CYP3A4 patrz punkt 4.3.

Zamiana leku przeciwpsychotycznego na inny
Z uwagi na różnice w profilach farmakodynamicznych i farmakokinetycznych różnych leków przeciwpsychotycznych, uzasadniona medycznie zamiana jednego leku przeciwpsychotycznego na inny powinna odbywać się pod nadzorem lekarza.

Osoby w podeszłym wieku
Zalecane dawkowanie u pacjentów w podeszłym wieku z prawidłową czynnością nerek (klirens kreatyniny (CrCl) ≥80 ml/min) jest takie samo, jak dla innych osób dorosłych z prawidłową czynnością nerek. Jednak ze względu na możliwość gorszej czynności nerek u pacjentów w podeszłym wieku, konieczne może być dostosowanie dawki odpowiednio do stanu nerek danego pacjenta (patrz punkt „Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek” poniżej).

Dane dotyczące stosowania większych dawek lurazydonu u pacjentów w podeszłym wieku są ograniczone. Brak też danych dotyczących stosowania lurazydonu w dawce 148 mg u pacjentów w podeszłym wieku. Należy zachować ostrożność podczas leczenia pacjentów w wieku ≥65 lat większymi dawkami lurazydonu.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek
U pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek nie ma konieczności dostosowania dawki lurazydonu.
U pacjentów z umiarkowanymi (CrCl ≥30 i <50 ml/min) lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (CrCl >15 i <30 ml/min) oraz u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek (ang. *End Stage Renal Disease*, ESRD; CrCl <15 ml/min) zalecana dawka początkowa wynosi 18,5 mg, a dawka maksymalna nie powinna przekraczać 74 mg raz na dobę. Nie należy stosować lurazydonu u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek, chyba że potencjalnie korzyści przewyższają ryzyko. W razie stosowania lurazydonu u takich pacjentów zaleca się monitorowanie stanu klinicznego.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby
U pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby dostosowanie dawki lurazydonu nie jest konieczne.
Dostosowywanie dawki jest zalecane u pacjentów z umiarkowanymi (klasa B w klasyfikacji Childa-Pugha) i ciężkimi (klasa C wg Childa-Pugha) zaburzeniami czynności wątroby. Zalecana dawka początkowa wynosi 18,5 mg. Maksymalna dawka dobowa u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby nie powinna przekraczać 74 mg, a u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby 37 mg raz na dobę.

Sposób podawania

Tabletki powlekane Asil przyjmuje się doustnie, raz na dobę razem z posiłkiem.
Ocenia się, że w razie przyjęcia leku bez posiłku ekspozycja na lurazydon będzie istotnie mniejsza niż po przyjęciu z posiłkiem (patrz punkt 5.2).

Tabletki Asil należy połykać w całości, aby uniknąć gorzkiego smaku. Tabletki Asil powinny być przyjmowane zawsze o tej samej porze dnia, co ułatwia przestrzeganie schematu leczenia.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Jednoczesne podawanie z silnymi inhibitorami CYP3A4 (np. boceprewir, klarytromycyna, kobicystat, indynawir, itrakonazol, ketokonazol, nefazodon, nelfinawir, pozakonazol, rytonawir, sakwinawir, telaprewir, telitromycyna, worykonazol) i silnymi induktorami CYP3A4 (np. karbamazepina, fenobarbital, fenytoina, ryfampicyna, ziele dziurawca [*Hypericum perforatum*]) (patrz punkt 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Podczas leczenia przeciwpsychotycznego poprawa stanu pacjenta może wystąpić dopiero po kilku dniach lub nawet po kilku tygodniach. Pacjentów należy w tym okresie uważnie obserwować.

Skłonności samobójcze
Występowanie zachowań samobójczych jest nierozłącznie związane z przebiegiem zaburzeń psychotycznych. Przypadki takie zgłaszano też wkrótce po rozpoczęciu lub po zmianie leczenia przeciwpsychotycznego. Pacjenci z grupy wysokiego ryzyka powinni być uważnie obserwowani podczas terapii przeciwpsychotycznej.

Choroba Parkinsona
Leki przeciwpsychotyczne stosowane u pacjentów z chorobą Parkinsona mogą zaostrzyć istniejące objawy parkinsonowskie. W związku z tym, przepisując lurazydon pacjentom z chorobą Parkinsona, należy rozważyć zagrożenia w stosunku do spodziewanych korzyści.

Objawy pozapiramidowe (ang. *extrapyramidal symptoms*, EPS)
Stosowaniu produktów leczniczych o działaniu antagonistycznym wobec receptorów dopaminy towarzyszą pozapiramidowe działania niepożądane, takie jak sztywność, drżenie mięśni, maskowata twarz, dystonia, ślinienie się, pochylenie ciała i nieprawidłowy chód. W badaniach klinicznych z kontrolą placebo dotyczących dorosłych pacjentów ze schizofrenią zaobserwowano częstsze występowanie objawów pozapiramidowych po leczeniu lurazydonem w porównaniu z placebo.

Późne dyskinezy
Stosowanie produktów leczniczych o działaniu antagonistycznym wobec receptorów dopaminy może wywołać późne dyskinezy, charakteryzujące się rytmicznymi mimowolnymi ruchami, głównie języka i (lub) mięśni twarzy. W razie wystąpienia przedmiotowych i podmiotowych objawów późnych dyskinez należy rozważyć odstawienie wszystkich leków przeciwpsychotycznych, w tym lurazydonu.

Zaburzenia układu krążenia/wydłużenie odstępu QT
Należy zachować ostrożność przepisując lurazydon pacjentom z rozpoznaną chorobą układu krążenia lub wydłużeniem odstępu QT w wywiadzie rodzinnym, hipokaliemią oraz stosującym jednocześnie inne produkty lecznicze mogące wydłużać odstęp QT.

Napady padaczkowe
Lurazydon należy stosować z ostrożnością u pacjentów z napadami padaczkowymi lub innymi stanami w wywiadzie, mogącymi obniżyć próg napadu padaczkowego.

Złośliwy zespół neuroleptyczny (ang. *neuroleptic malignant syndrome*, NMS)
Podczas stosowania lurazydonu obserwowano występowanie złośliwego zespołu neuroleptycznego, charakteryzującego się hipertermią, sztywnością mięśni, niestabilnością układu autonomicznego, zmianami świadomości i zwiększoną aktywnością fosfokinazy kreatynowej w surowicy. Dodatkowe objawy mogą obejmować mioglobinurię (rabdomiolizę) i ostrą niewydolność nerek. W takiej sytuacji należy odstawić lurazydon.

Pacjenci w podeszłym wieku z otępieniem
Nie badano stosowania lurazydonu u pacjentów w podeszłym wieku z otępieniem.

Ogólna śmiertelność
W metaanalizie 17 badań klinicznych z grupą kontrolną u pacjentów w podeszłym wieku z otępieniem leczonych innymi atypowymi lekami przeciwpsychotycznymi, w tym rysperydonem, arypiprazolem, olanzapiną i kwetiapiną, wykazano zwiększone w porównaniu do pacjentów przyjmujących placebo ryzyko zgonu.

Incydent mózgowo-naczyniowy
W badaniach klinicznych randomizowanych, kontrolowanych placebo w populacji pacjentów z otępieniem leczonych niektórymi atypowymi lekami przeciwpsychotycznymi, w tym rysperydonem, arypiprazolem i olanzapiną, zaobserwowano około 3-krotne zwiększenie ryzyka mózgowo-naczyniowych działań niepożądanych. Mechanizm tak zwiększonego ryzyka nie jest znany.
Nie można wykluczyć zwiększonego ryzyka również podczas stosowania innych leków przeciwpsychotycznych oraz w innych populacjach pacjentów. Lurazydon należy stosować z ostrożnością u pacjentów w podeszłym wieku z otępieniem i czynnikami ryzyka udaru mózgu.

Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa
Podczas stosowania leków przeciwpsychotycznych obserwowano przypadki żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ang. *venous thromboembolism*, VTE). U pacjentów leczonych lekami przeciwpsychotycznymi często występują nabyte czynniki ryzyka VTE, dlatego należy zidentyfikować wszystkie możliwe czynniki ryzyka VTE przed i podczas leczenia lurazydonem oraz podjąć odpowiednie środki zapobiegawcze.

Hiperprolaktynemia
Lurazydon zwiększa stężenie prolaktyny z powodu antagonistycznego działania wobec receptorów dopaminy D2. Pacjentów należy poinformować o objawach przedmiotowych i podmiotowych podwyższonego stężenia prolaktyny, takich jak ginekomastia, mlekotok, brak miesiączkowania i zaburzenia erekcji. Należy poinstruować pacjenta, żeby zasięgnął porady lekarza w razie wystąpienia jakichkolwiek objawów przedmiotowych i podmiotowych.

Zwiększenie masy ciała
Zaobserwowano przypadki zwiększenia masy ciała po zastosowaniu atypowych leków przeciwpsychotycznych. Zaleca się monitorowanie masy ciała.

Hiperglikemia
W badaniach klinicznych z lurazydonem obserwowano rzadkie przypadki działań niepożądanych związanych z glukozą, np. zwiększenie stężenia glukozy we krwi. Zaleca się odpowiednie monitorowanie pacjentów z cukrzycą oraz czynnikami ryzyka wystąpienia cukrzycy.

Niedociśnienie ortostatyczne/omdlenie
Lurazydon może wywołać niedociśnienie ortostatyczne, przypuszczalnie z powodu antagonistycznego działania na receptory α1-adrenergiczne. U pacjentów ze skłonnością do niedociśnienia należy rozważyć monitorowanie ortostatycznych parametrów czynności życiowych.

Interakcje z sokiem grejpfrutowym
Należy unikać picia soku grejpfrutowego w trakcie leczenia lurazydonem (patrz punkt 4.5).

Zespół serotoninowy
Jednoczesne podawanie produktu Asil i innych leków serotoninergicznych, takich jak buprenorfina/opioidy, inhibitory MAO, selektywne inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny (SSRI), inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny i noradrenaliny (SNRI) czy trójcykliczne leki przeciwdepresyjne może prowadzić do wystąpienia zespołu serotoninowego, stanu potencjalnie zagrażającego życiu (patrz punkt 4.5).
Jeśli leczenie skojarzone z innymi lekami serotoninergicznymi jest uzasadnione klinicznie, zaleca się uważną obserwację pacjenta, zwłaszcza podczas rozpoczynania leczenia i zwiększania dawki. Objawy zespołu serotoninowego mogą obejmować zmiany stanu psychicznego, niestabilność autonomiczną, zaburzenia nerwowo-mięśniowe i (lub) objawy ze strony przewodu pokarmowego.
W przypadku podejrzenia wystąpienia zespołu serotoninowego należy rozważyć zmniejszenie dawki lub przerwanie leczenia w zależności od stopnia nasilenia objawów.

Lek zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na jedną tabletkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Interakcje farmakodynamiczne
Z uwagi na podstawowe działanie lurazydonu na ośrodkowy układ nerwowy lurazydon należy stosować z ostrożnością w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi o działaniu na ośrodkowy układ nerwowy oraz z alkoholem.

Zaleca się ostrożność podczas stosowania lurazydonu z produktami leczniczymi o znanym działaniu wydłużającym odstęp QT, np. z lekami przeciwarytmicznymi klasy IA (np. chinidyna, dyzopiramid) i klasy III (np. amiodaron, sotalol), niektórymi lekami przeciwhistaminowymi, niektórymi innymi lekami przeciwpsychotycznymi i niektórymi lekami przeciwmalarycznymi (np. meflochina).

Produkt leczniczy Asil należy stosować ostrożnie w przypadku jednoczesnego stosowania z innymi lekami serotoninergicznymi, takimi jak buprenorfina/opioidy, inhibitory MAO, selektywne inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny (SSRI), inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny i noradrenaliny (SNRI) lub trójcykliczne leki przeciwdepresyjne, ponieważ istnieje podwyższone ryzyko wystąpienia zespołu serotoninowego, stanu potencjalnie zagrażającego życiu (patrz punkt 4.4).

Interakcje farmakokinetyczne
Nie oceniano wpływu jednoczesnego podawania lurazydonu i soku grejpfrutowego. Sok grejpfrutowy hamuje CYP3A4 i może doprowadzić do zwiększenia stężenia lurazydonu w surowicy. Podczas leczenia lurazydonem należy unikać spożywania soku grejpfrutowego.

Możliwy wpływ innych produktów leczniczych na działanie lurazydonu
Zarówno lurazydon, jak i jego aktywny metabolit ID-14283, przyczyniają się do działania farmakodynamicznego wynikającego z ich wpływu na receptory dopaminergiczne i serotoninergiczne. Lurazydon i jego aktywny metabolit ID-14283 są metabolizowane głównie przez CYP3A4.

Inhibitory CYP3A4
Przeciwwskazane jest stosowanie lurazydonu z silnymi inhibitorami CYP3A4 (np. boceprewir, klarytromycyna, kobicystat, indynawir, itrakonazol, ketokonazol, nefazodon, nelfinawir, pozakonazol, rytonawir, sakwinawir, telaprewir, telitromycyna, worykonazol) (patrz punkt 4.3).

Podawanie lurazydonu jednocześnie z silnym inhibitorem CYP3A4 ketokonazolem spowodowało 9-krotne i 6-krotne zwiększenie ekspozycji na, odpowiednio, lurazydon i jego aktywny metabolit ID-14283.

Jednoczesne stosowanie lurazydonu i pozakonazolu (silnego inhibitora CYP3A4) spowodowało ok. 4-5-krotne zwiększenie ekspozycji na lurazydon. Wpływ pozakonazolu na ekspozycję na lurazydon utrzymywał się przez okres do 2-3 tygodni po przerwaniu jednoczesnego stosowania pozakonazolu.

Podawanie lurazydonu jednocześnie z produktami leczniczymi o umiarkowanym działaniu hamującym CYP3A4 (np. diltiazem, erytromycyna, flukonazol, werapamil) może zwiększyć ekspozycję na lurazydon. Ocenia się, że umiarkowane inhibitory CYP3A4 zwiększają 2-5-krotnie ekspozycję na substraty CYP3A4.

Podawanie lurazydonu jednocześnie z diltiazemem (w postaci o przedłużonym uwalnianiu), umiarkowanym inhibitorem CYP3A4, spowodowało 2,2- i 2,4-krotne zwiększenie ekspozycji na, odpowiednio, lurazydon i ID-14283 (patrz punkt 4.2). Zastosowanie diltiazemu w postaci o natychmiastowym uwalnianiu może spowodować jeszcze większy wzrost ekspozycji na lurazydon.

Induktory CYP3A4
Przeciwwskazane jest stosowanie lurazydonu z silnymi induktorami CYP3A4 (np. karbamazepina, fenobarbital, fenytoina, ryfampicyna, ziele dziurawca [*Hypericum perforatum*]) (patrz punkt 4.3).

Podawanie lurazydonu jednocześnie z silnym induktorem CYP3A4 ryfampicyną spowodowało 6-krotne zmniejszenie ekspozycji na lurazydon.

Można się spodziewać, że podawanie lurazydonu jednocześnie ze słabymi (np. armodafinil, amprenawir, aprepitant, prednizon, rufinamid) lub umiarkowanymi (np. bozentan, efawirenz, etrawiryna, modafinil, nafcylina) induktorami CYP3A4 spowoduje <2-krotne zmniejszenie ekspozycji na lurazydon w okresie jednoczesnego podawania i w okresie do 2 tygodni po przerwaniu podawania słabych lub umiarkowanych induktorów CYP3A4.

Należy starannie monitorować skuteczność lurazydonu podczas jednoczesnego stosowania go z łagodnymi lub umiarkowanymi induktorami CYP3A4; konieczne może być dostosowanie dawki.

Nośniki
Lurazydon *in vitro* jest substratem P-gp i BCRP, ale znaczenie tego zjawiska *in vivo* nie jest jasne. Podawanie lurazydonu jednocześnie z inhibitorami P-gp i BCRP może zwiększać ekspozycję na lurazydon.

<u>Możliwy wpływ lurazydonu na działanie innych produktów leczniczych</u>
Podawanie lurazydonu jednocześnie z midazolamem, wrażliwym substratem CYP3A4, spowodowało <1,5-krotne zwiększenie ekspozycji na midazolam. Zaleca się monitorowanie stanu pacjenta w razie jednoczesnego podawania lurazydonu i substratów CYP3A4 o znanym wąskim indeksie terapeutycznym (np. astemizol, terfenadyna, cyzapryd, pimozyd, chinidyna, beprydyl lub alkaloidy sporyszu [ergotamina, dihydroergotamina]).

Podawanie lurazydonu jednocześnie z digoksyną, substratem P-gp, nie zwiększyło ekspozycji na digoksynę i tylko nieznacznie (1,3-krotnie) zwiększyło C_{max}, w związku z czym uważa się, że lurazydon może być podawany jednocześnie z digoksyną. Wykazano, że *in vitro* lurazydon jest inhibitorem nośnika P-gp i nie można wykluczyć hamującego wpływu leku na jelitowe P-gp o znaczeniu klinicznym. Jednoczesne stosowanie z substratem P-gp eteksylanem debigatranu może powodować zwiększenie stężenia debigatranu w osoczu.

Wykazano, że *in vitro* lurazydon jest inhibitorem nośnika BCRP i nie można wykluczyć hamującego wpływu leku na jelitowe BCRP o znaczeniu klinicznym. Jednoczesne stosowanie z substratami BCRP może powodować zwiększenie stężenia tych substratów w osoczu.

Podawanie lurazydonu jednocześnie ze związkami litu wskazuje, że lit nie ma klinicznie istotnego wpływu na farmakokinetykę lurazydonu, w związku z czym nie ma konieczności modyfikacji dawki lurazydonu w razie podawania jednocześnie ze związkiem litu. Lurazydon nie ma wpływu na stężenie litu.

Wyniki klinicznego badania interakcji oceniającego wpływ jednoczesnego podawania lurazydonu u pacjentek przyjmujących złożone doustne środki antykoncepcyjne, w tym norgestymat i etynyloestradiol wskazują, że lurazydon nie ma ani klinicznie, ani statystycznie istotnego wpływu na

farmakokinetykę środków antykoncepcyjnych lub na stężenie białka wiążącego hormony płciowe (ang. *sex hormone binding globulin,* SHBG). W związku z tym lurazydon może być podawany jednocześnie z doustnymi środkami antykoncepcyjnymi.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża
Brak danych lub istnieją tylko ograniczone dane (wyniki mniej niż 300 ciąży) dotyczące stosowania lurazydonu u kobiet w okresie ciąży. Badania na zwierzętach dotyczące wpływu na przebieg ciąży, rozwój zarodka/płodu, przebieg porodu i rozwój pourodzeniowy są niewystarczające (patrz punkt 5.3). Ryzyko dla człowieka nie jest znane. Lurazydon nie powinien być stosowany w okresie ciąży, jeśli nie jest to wyraźnie konieczne.

Noworodki narażone na leki przeciwpsychotyczne (w tym lurazydon) w trzecim trymestrze ciąży są zagrożone wystąpieniem działań niepożądanych, w tym objawów pozapiramidowych i (lub) objawów zespołu odstawienia, które po porodzie mogą mieć różną ciężkość i czas trwania. Istnieją doniesienia o pobudzeniu, wzmożonym lub osłabionym napięciu mięśniowym, drżeniu mięśni, senności, niewydolności oddechowej lub zaburzeniach w przyjmowaniu pokarmu. W związku z tym należy dokładnie monitorować stan noworodków.

Karmienie piersią
Lurazydon przenika do mleka samic szczurów w okresie laktacji (patrz punkt 5.3). Nie wiadomo, czy lurazydon lub jego metabolity przenikają do mleka ludzkiego. Karmienie piersią przez kobiety leczone lurazydonem można rozważyć tylko wtedy, gdy potencjalne korzyści z leczenia dla matki przeważają nad potencjalnym zagrożeniem dla dziecka.

Płodność
Badania na zwierzętach wykazały działanie na płodność, związane głównie ze zwiększeniem stężenia prolaktyny, które uznano za niemające wpływu na reprodukcję człowieka (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Lurazydon wywiera niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn. Należy przestrzec pacjentów przed obsługiwaniem niebezpiecznych maszyn, w tym pojazdów silnikowych oraz rowerów, zanim nie upewnią się, że lurazydon nie wywiera niekorzystnego działania (patrz punkt 4.8).
Jeśli chodzi o bezpieczeństwo na drodze, młodzież w wieku nieupoważniającym do prowadzenia samochodu może mimo wszystko jeździć rowerem.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa
Bezpieczeństwo stosowania lurazydonu oceniano dla dawek 18,5 -148 mg w badaniach klinicznych obejmujących pacjentów ze schizofrenią leczonych przez okres do 52 tygodni oraz w okresie po wprowadzeniu produktu do obrotu. Najczęstsze (≥10%) działania niepożądane to akatyzja, nudności i bezsenność.

Podsumowanie działań niepożądanych w postaci tabeli
Działania niepożądane leku uzyskane ze zbiorczych danych i pogrupowane według klasyfikacji układowo-narządowej i zalecanego terminu wymieniono w Tabeli 1 poniżej. Częstość występowania działań niepożądanych zaobserwowanych w badaniach klinicznych przedstawiono zgodnie z przyjętą klasyfikacją częstości. Zastosowana klasyfikacja częstości to: bardzo często (≥1/10); często (≥1/100 do <1/10); niezbyt często (≥1/1000 do <1/100); rzadko (≥1/10 000 do <1/1000); bardzo rzadko (<1/10 000) oraz częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 1.
Działania niepożądane w związku z przyjmowaniem leków na podstawie zbiorczych danych dotyczące osób dorosłych

Klasyfikacja układów i narządów	**Bardzo często**	**Często**	**Niezbyt często**	**Rzadko**	**Częstość nieznana**
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze			Zapalenie nosogardzieli		
Zaburzenia krwi i układu chłonnego			Niedokrwistość	Eozynofilia Leukopenia	Neutropenia ****
Zaburzenia układu immunologicznego		Nadwrażliwość			
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		Zwiększenie masy ciała Zmniejszenie apetytu	Zwiększenie stężenia glukozy we krwi Hiponatremia		
Zaburzenia psychiczne	Bezsenność	Pobudzenie Lęk Niepokój psychoruchowy	Koszmary senne Katatonia Napady paniki	Zachowania samobójcze	Zaburzenia snu****
Zaburzenia układu nerwowego	Akatyzja	Senność* Parkinsonizm** Zawroty głowy Dystonia*** Dyskinezy	Ospałość Dyzartria Późne dyskinezy Omdlenie Drgawki	Złośliwy zespół neuroleptyczny (NMS) Incydent mózgowo-naczyniowy	
Zaburzenia oka			Nieostre widzenie		
Zaburzenia ucha i błędnika			Zawroty głowy		
Zaburzenia serca		Częstoskurcz	Dławica piersiowa Blok przedsionkowo - komorowy I. stopnia Rzadkoskurcz		
Zaburzenia naczyniowe		Nadciśnienie	Niedociśnienie Niedociśnienie ortostatyczne Uderzenia gorąca Zwiększenie ciśnienia tętniczego		
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności	Biegunka Wymioty Niestrawność Nadmierne wydzielanie śliny Suchość w ustach Ból w nadbrzuszu Dyskomfort w żołądku	Wzdęcia Dysfagia Zapalenie żołądka		

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych			Wzrost aktywności aminotransferazy alaninowej		
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		Wysypka Świąd	Nadmierna potliwość	Obrzęk naczynio-ruchowy	Zespół Stevensa-Johnsona
Zaburzenia mięśniowo - szkieletowe i tkanki łącznej		Ból pleców Sztywność mięśniowo-szkieletowa	Sztywność stawów Ból mięśni Ból szyi	Rabdomioliza	
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		Zwiększona aktywność kreatyniny	Dyzuria	Niewydolność nerek	
Ciąża, połóg i okres okołoporodowy					Zespół odstawienia leku u noworodków (patrz punkt 4.6)
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi			Zwiększone stężenie prolaktyny we krwi Zaburzenia erekcji Brak miesiączki Bolesne miesiączkowanie	Bóle piersi Mlekotok	Powiększenie piersi****
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		Zmęczenie	Zaburzenia chodu	Nagły zgon	
Badania		Zwiększona aktywność fosfokinazy kreatynowej we krwi			

*Senność obejmuje następujące objawy: nadmierne zapotrzebowanie na normalny sen, zbyt długi okres snu, działanie uspokajające oraz senność.
**Parkinsonizm obejmuje następujące objawy: bradykinezja – spowolnienie ruchowe, sztywność o charakterze koła zębatego, ślinienie się, zaburzenia pozapiramidowe, hipokinezja – zmniejszenie aktywności ruchowej, sztywność mięśni, parkinsonizm, zahamowanie psychoruchowe oraz drżenie mięśni.
***Dystonia obejmuje następujące objawy: dystonia, napad przymusowego patrzenia z rotacją gałek ocznych, dystonia ustno-żuchwowa, skurcz języka, kręcz szyi oraz szczękościsk.
****Działania niepożądane zaobserwowane w badaniach fazy II i III prowadzonych z kontrolą i bez kontroli, jednakże występowały one zbyt rzadko, by możliwe było oszacowanie częstości występowania.

Tabela 2.
Działania niepożądane w związku z przyjmowaniem leków przez młodzież

Klasyfikacja układów i narządów	**Bardzo często**	**Często**	**Niezbyt często**	**Rzadko**	**Częstość nieznana**

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze			Zapalenie nosogardzieli Zapalenie błony śluzowej nosa Zakażenie górnych dróg oddechowych		
Zaburzenia krwi i układu chłonnego			Neutropenia		
Zaburzenia układu immunologicznego			Nadwrażliwość		
Zaburzenia endokrynologiczne		Hiperprolaktynemia (w tym zwiększone stężenie prolaktyny we krwi)	Autoimmunologiczne zapalenie tarczycy Hiperandrogenizm Niedoczynność tarczycy		
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		Zmniejszenie apetytu Zwiększenie apetytu	Hiperinsulinemia		
Zaburzenia psychiczne		Nietypowe sny Pobudzenie Lęk Depresja Bezsenność Zaburzenia psychotyczne Schizofrenia Napięcie	Agresja Apatia Stan dezorientacji Nastrój depresyjny Zaburzenia dysocjacyjne Omamy (słuchowe) Omamy (wzrokowe) Myśli o morderstwie Zachowania impulsywne Trudności w zasypianiu Zmniejszenie libido Zwiększenie libido Ospałość Zmiany stanu psychicznego Obsesje Napady paniki Nadpobudliwość psychoruchowa Niepokój ruchowy Zaburzenia snu Myśli samobójcze Zbyt wczesne budzenie Zaburzenia myślenia		
Zaburzenia układu nerwowego	Akatyzja Bóle głowy Senność*	Zaburzenia uwagi Zawroty głowy Dyskineza Dystonia*** Parkinsonizm**	Posturalne zawroty głowy Zaburzenia smaku Hiperkinezja Zaburzenia pamięci Migrena Parestezje Nadpobudliwość psychoruchowa Zespół		

			niespokojnych nóg Dyskineza późna Napięciowy ból głowy		
Zaburzenia oka			Zaburzenia akomodacji oka Nieostre widzenie		
Zaburzenia ucha i błędnika			Przeczulica słuchowa		
Zaburzenia czynności serca		Częstoskurcz	Kołatanie serca Dodatkowe pobudzenia nadkomorowe		
Zaburzenia naczyniowe			Hipotensja ortostatyczna Nadciśnienie		
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia			Ból jamy ustnej i gardła Duszność		
Zaburzenia żołądkowo- jelitowe	Nudności	Zaparcia Suchość ust Nadmierne wydzielanie śliny Wymioty	Dyskomfort w obrębie jamy brzusznej Ból w nadbrzuszu Zaburzenia wydzielania śliny Biegunka Dyspepsja Suchość warg Ból zęba		
Zaburzenia skóry oraz tkanki podskórnej		Nadmierna potliwość	Łysienie Nieprawidłowość wzrostu włosów Wysypka Pokrzywka		
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		Sztywność mięśni	Bóle stawów Zwiększone napięcie mięśni Sztywność mięśniowo-szkieletowa Bóle mięśniowe Bóle kończyn Bóle szczęki		
Zaburzenia czynności nerek i dróg moczowych			Bilirubinuria Dyzuria Zaburzenia mikcji Wielomocz Białkomocz Zaburzenia nerek		
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi		Zaburzenia erekcji	Brak miesiączki Bóle piersi Zaburzenia wytrysku Mlekotok Ginekomastia Nieregularny cykl		

			miesiączkowy Rzadkie miesiączkowanie Dysfunkcje seksualne		
Zaburzenia wrodzone i genetyczne oraz obciążenia rodzinne			Zespół Tourette'a		
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		Astenia Zmęczenie Drażliwość	Dreszcze Zaburzenia chodu Złe samopoczucie Niesercowy ból w klatce piersiowej Gorączka		
Badania		Podwyższona aktywność fosfokinazy kreatynowej we krwi Podwyższone stężenie białka C-reaktywnego Obniżenie masy ciała Podwyższenie masy ciała	Podwyższona aktywność aminotransferazy alaninowej Wynik pozytywny na przeciwciała przeciwtarczycowe Podwyższona aktywność aminotransferazy asparaginianowej Obniżona aktywność fosfatazy alkalicznej we krwi Podwyższona aktywność fosfatazy alkalicznej we krwi Podwyższone stężenie cholesterolu we krwi Podwyższone stężenie glukozy we krwi Podwyższone stężenie insuliny we krwi Obniżone stężenie testosteronu we krwi Wzrost stężenia TSH we krwi Zwiększenie stężenia triglicerydów we krwi Skrócenie odstępu PQ w EKG Obniżenie stężenia hemoglobiny Obniżenie stężenia HDL Obniżenie stężenia LDL		

Urazy, zatrucia oraz powikłania po zabiegach			Umyślne przedawkowanie		

*Senność obejmuje następujące działania niepożądane zaobserwowane u młodzieży: nadmierna senność, ospałość i senność.
**Parkinsonizm obejmuje następujące działania niepożądane zaobserwowane u młodzieży: sztywność mięśniowa typu „koła zębatego", zaburzenia pozapiramidowe, hipokinezja, parkinsonizm i drżenie.
*** Dystonia obejmuje następujące działania niepożądane zaobserwowane u młodzieży: dystonia, kryzys okulogiryczny i kręcz karku.

Opis wybranych działań niepożądanych
Po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu zgłaszano klinicznie ciężkie przypadki reakcji skórnych i innych reakcji nadwrażliwości w powiązaniu z leczeniem lurazydonem, w tym przypadki zespołu Stevensa-Johnsona.

Szczególne zdarzenia dotyczące grupy farmakoterapeutycznej
Objawy pozapiramidowe (EPS): W krótkookresowych badaniach z kontrolą placebo u osób dorosłych częstość występowania zgłoszonych zdarzeń związanych z EPS, z wyjątkiem akatyzji i niepokoju psychoruchowego, wynosiła 13,5% u pacjentów otrzymujących lurazydon wobec 5,8% u pacjentów otrzymujących placebo. Częstość występowania akatyzji wynosiła 12,9% u pacjentów otrzymujących lurazydon wobec 3,0% u pacjentów otrzymujących placebo. W krótkookresowym badaniu kontrolowanym placebo u młodzieży częstość występowania zgłaszanych zdarzeń związanych z EPS, z wyłączeniem akatyzji, wynosiła 5,1% u osób leczonych lurazydonem w porównaniu z 1,8% u osób otrzymujących placebo. Częstość występowania akatyzji wynosiła 8,9% u pacjentów otrzymujących lurazydon wobec 1,8% u pacjentów otrzymujących placebo.

Dystonia: Objawy dystonii, przedłużonego patologicznego skurczu różnych grup mięśniowych, mogą wystąpić u wrażliwych osób podczas pierwszych kilku dni leczenia. Do objawów dystonii należą: skurcz mięśni szyi, niekiedy postępujący do uczucia ucisku w gardle, trudności z przełykaniem, trudności z oddychaniem i (lub) wysunięciem języka. Choć objawy te mogą wystąpić po małych dawkach, jednak występują częściej i z większą ciężkością i nasileniem po większych dawkach leków przeciwpsychotycznych pierwszej generacji. Zwiększone ryzyko ostrej dystonii obserwuje się u mężczyzn i pacjentów z młodszych grup wiekowych.

Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa: Obserwowano przypadki żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej, w tym przypadki zatorowości płuc i przypadki zakrzepicy żył głębokich, podczas stosowania leków przeciwpsychotycznych - częstość nieznana.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych
Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych: Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: + 48 22 49 21 301, faks: + 48 22 49 21 309, strona internetowa: https://smz.ezdrowie.gov.pl. Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Leczenie przedawkowania
Nie ma swoistej odtrutki na lurazydon, w związku z czym należy wdrożyć odpowiednie działania podtrzymujące i do czasu ustąpienia objawów prowadzić monitorowanie i dokładny nadzór pacjenta. Należy niezwłocznie wdrożyć monitorowanie układu krążenia, włącznie z ciągłym monitorowaniem EKG pod kątem możliwych zaburzeń rytmu serca. W razie zastosowania leczenia przeciwarytmicznego należy pamiętać, że podanie dyzopiramidu, prokainamidu i chinidyny pacjentowi z ostrym przedawkowaniem lurazydonu może teoretycznie zagrażać wydłużeniem odstępu

QT. Również po zastosowaniu bretylium może dojść do addytywnego działania α-adrenolitycznego bretylium i lurazydonu, powodując trudne do opanowania niedociśnienie.

Niedociśnienie i zapaść krążeniową należy leczyć z zastosowaniem odpowiednich środków. Nie należy stosować adrenaliny i dopaminy ani innych środków sympatykomimetycznych o działaniu agonistycznym na receptory beta, gdyż stymulacja receptorów beta może nasilić niedociśnienie w warunkach zablokowania receptorów alfa przez lurazydon. W wypadku ciężkich objawów pozapiramidowych należy zastosować leki przeciwcholinergiczne.

Należy rozważyć płukanie żołądka (po intubacji, jeżeli pacjent jest nieprzytomny) oraz podanie węgla aktywnego razem ze środkiem przeczyszczającym.

W następstwie przedawkowania mogą wystąpić zaburzenia świadomości, napady padaczkowe lub dystonie w obrębie głowy i szyi, co stwarza ryzyko zachłyśnięcia w razie wywołania wymiotów.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: środki psycholeptyczne, przeciwpsychotyczne, kod ATC: N05AE05

Mechanizm działania

Lurazydon jest środkiem wybiórczo blokującym działanie dopaminy i monoamin. Lurazydon silnie wiąże się z dopaminergicznymi receptorami D2 i serotoninergicznymi receptorami 5-HT2A i 5-HT7 z powinowactwem wynoszącym, odpowiednio, 0,994; 0,47 i 0,495 nM. Blokuje także receptory adrenergiczne α2c i α2a, wiążąc się z nimi z powinowactwem wynoszącym, odpowiednio, 10,8 i 40,7 nM. Lurazydon wykazuje także częściowe działanie agonistyczne na receptor 5HT-1A, wiążąc się z nim z powinowactwem wynoszącym 6,38 nM. Lurazydon nie wiąże się z receptorami histaminergicznymi ani muskarynowymi.

Mechanizm działania mniej istotnego metabolitu lurazydonu, ID-14283, jest podobny do mechanizmu działania lurazydonu.

Obrazowanie metodą pozytonowej tomografii emisyjnej wykazało, że lurazydon podawany zdrowym ochotnikom w zakresie dawek od 9 do 74 mg powoduje zależne od dawki zmniejszenie wiązania 11C-raklopridu, ligandu receptora D2/D3, w obrębie jądra ogoniastego, skorupy i prążkowia brzusznego.

Działanie farmakodynamiczne
W głównych badaniach klinicznych dotyczących skuteczności lurazydon podawano w dawkach 37-148 mg.

Skuteczność kliniczna
Skuteczność lurazydonu w leczeniu schizofrenii wykazano w pięciu wieloośrodkowych, 6-tygodniowych badaniach prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby z kontrolą placebo, obejmujących pacjentów spełniających kryteria rozpoznania schizofrenii wg IV wydania klasyfikacji zaburzeń psychicznych Amerykańskiego Towarzystwa Psychiatrycznego (DSM-IV). Stosowane dawki lurazydonu, różne w tych pięciu badaniach, wynosiły od 37 do 148 mg lurazydonu raz na dobę. W badaniach krótkoterminowych pierwszorzędowe kryterium oceny skuteczności leczenia zdefiniowano jako średnia zmiana łącznej oceny, od punktu początkowego do szóstego tygodnia, w skali oceny objawów pozytywnych i negatywnych (ang. *Positive and Negative Syndrome Scale*, PANSS), zwalidowanym, wieloelementowym kwestionariuszu obejmującym pięć czynników oceniających objawy pozytywne, objawy negatywne, zdezorganizowane myślenie, niekontrolowaną wrogość/pobudzenie oraz lęk/depresję. W badaniach fazy III wykazano przewagę lurazydonu nad placebo pod względem skuteczności (patrz Tabela 2). Wykazano znamienną różnicę wyników dla lurazydonu wobec placebo już od Dnia 4. Ponadto wykazano przewagę lurazydonu nad placebo w

zdefiniowanym wcześniej drugorzędowym punkcie oceny końcowej w skali ogólnego wrażenia klinicznego, mierzącej ciężkość obecnych objawów (CGI-S). Skuteczność leku potwierdzono również we wtórnej analizie odpowiedzi na leczenie (zdefiniowanej jako ≥30% zmniejszenie łącznej punktacji w skali PANSS wobec wartości wyjściowej).

Tabela 3.
Badania dotyczące schizofrenii u dorosłych: Łączna ocena w skali oceny objawów pozytywnych i negatywnych (PANSS) - zmiana od punktu początkowego do tygodnia 6 - MMRM dla badań D1050229, D1050231 i D1050233: analizowana populacja zgodna z zamiarem leczenia (ITT)

Parametry badania	**Placebo**	**Dawka lurazydonu (b)**				**Aktywny lek kontrolny**
		37 mg	**74 mg**	**111 mg**	**148 mg**	
Badanie D1050229	N = 124	N = 121	N = 118	N = 123	--	--
Średnia wyjściowa (SD)	96,8 (11,1)	96,5 (11,6)	96,0 (10,8)	96,0 (9,7)	--	--
Średnia zmiana LS (SE)	-17,0 (1,8)	-19,2 (1,7)	-23,4 (1,8)	-20,5 (1,8)	--	--
Różnica: leczenie vs placebo						
Wartość szacowana (SE)	--	-2,1 (2,5)	-6,4 (2,5)	-3,5 (2,5)	--	--
Wartość p	--	0,591	0,034	0,391		--
Badanie D1050231	N = 114	N = 118	--	N = 118	--	N = 121
Średnia wyjściowa	95,8 (10,8)	96,6 (10,7)	--	97,9 (11,3)	--	96,3 (12,2)
(SD)	-16,0 (2,1)	-25,7 (2,0)	--	-23,6 (2,1)	--	-28,7 (1,9)
Średnia zmiana LS (SE)						
Różnica: leczenie vs placebo						
Wartość szacowana (SE)	--	-9,7 (2,9)	--	-7,5 (3,0)	--	-12,6 (2,8)
Wartość p	--	0,002	--	0,022	--	< 0,001
Badanie D1050233	N = 120	--	N = 125	--	N = 121	N = 116
Średnia wyjściowa (SD)	96,6 (10,2)	--	97,7 (9,7)	--	97,9 (11,8)	97,7 (10,2)
Średnia zmiana LS (SE)	-10,3 (1,8)	--	-22,2 (1,8)	--	-26,5 (1,8)	-27,8 (1,8)
Różnica: leczenie vs placebo						
Wartość szacowana (SE)	--	--	-11,9 (2,6)	--	-16,2 (2,5)	-17,5 (2,6)
Wartość p	--	--	< 0,001	--	< 0,001	< 0,001

(a) Olanzapina 15 mg w badaniu D1050231, kwetiapina w postaci o przedłużonym uwalnianiu (XR) 600 mg w badaniu D1050233.
N oznacza liczbę pacjentów na modelową wartość szacunkową.
(b) Wartości p dla lurazydonu wobec placebo zostały skorygowane dla porównań wielokrotnych. Wartości p dla olanzapiny i kwetiapiny XR wobec placebo nie zostały skorygowane.

W krótkoterminowych badaniach nie zaobserwowano spójnej zależności odpowiedzi na dawkę.

Skuteczność lurazydonu w długoterminowym leczeniu podtrzymującym (w dawkach od 37 do 148 mg lurazydonu raz na dobę) wykazano w 12-miesięcznym badaniu równoważności (*non-inferiority*) z kwetiapiną o przedłużonym uwalnianiu (w dawkach od 200 do 800 mg raz na dobę). Lurazydon był tak samo skuteczny (*non-inferior*) jak kwetiapina XR pod względem długości czasu do wystąpienia nawrotu schizofrenii. Lurazydon powodował niewielki wzrost masy ciała i wskaźnika masy ciała

(BMI) od wartości wyjściowej do wartości w 12. miesiącu (średnia (SD): odpowiednio, 0,73 (3,36) kg i 0,28 (1,17) kg/m^2) w porównaniu z kwetiapiną o przedłużonym uwalnianiu (odpowiednio, 1,23 (4,56) kg i 0,45 (1,63) kg/m^2). Ogólnie, lurazydon nie miał istotnego wpływu na masę ciała i inne parametry metaboliczne, w tym na stężenie cholesterolu całkowitego, triglicerydów i glukozy.

W długoterminowym badaniu bezpieczeństwa stosowania, pacjenci stabilni klinicznie leczeni byli lurazydonem w dawkach 37-111 mg lub rysperydonem w dawkach 2-6 mg. W badaniu tym wskaźnik nawrotu choroby w ciągu 12 miesięcy wynosił 20% dla lurazydonu i 16% dla rysperydonu. Różnica ta zbliżała się do statystycznej istotności, ale jej nie osiągnęła.

W badaniu długoterminowym zaprojektowanym w celu oceny utrzymywania się działania leku, lurazydon w porównaniu z placebo wykazywał większą skuteczność w podtrzymywaniu kontroli objawów i opóźnianiu nawrotów schizofrenii. Pacjenci po leczeniu fazy ostrej epizodu, u których osiągnięto stabilność objawów przez co najmniej 12 tygodni stosowania lurazydonu, byli następnie randomizowani metodą podwójnie ślepej próby i albo kontynuowali stosowanie lurazydonu, albo otrzymywali placebo, aż do nawrotu objawów schizofrenii. W pierwszorzędowej analizie czasu do wystąpienia nawrotu wykazano istotnie dłuższy czas do wystąpienia nawrotu (p=0,039) u pacjentów stosujących lurazydon w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo, przy czym pacjenci przerywający leczenie bez nawrotu choroby, byli wykluczani z badania w momencie odstawienia leku. Prawdopodobieństwo wystąpienia nawrotu w 28. tygodniu szacowane metodą Kaplana-Meiera wynosiło 42,2% dla lurazydonu i 51,2% dla placebo. Prawdopodobieństwo przerwania leczenia z wszystkich przyczyn w 28. tygodniu wynosiło 58,2% dla lurazydonu i 69,9% dla placebo (p=0,072).

Dzieci i młodzież

Schizofrenia
Skuteczność produktu leczniczego Asil ustalono w 6-tygodniowym, randomizowanym, podwójnie zaślepionym, kontrolowanym placebo badaniu przedstawicieli młodzieży (13-17 lat), którzy spełniali kryteria DSM-IV-TR dla schizofrenii (N=326). Pacjenci zostali zrandomizowani do jednej z dwóch grup przyjmujących stałe dawki produktu Asil (37 lub 74 mg/na dobę) lub do grupy placebo.

Podstawowym narzędziem oceny objawów psychiatrycznych była skala PANSS. Kluczowym instrumentem pomocniczym była skala CGI-S.

Produkt leczniczy Asil, w obu grupach dawek, był lepszy od placebo w obniżeniu wyników PANSS i CGI-S w 6. tygodniu. Średnio, dawka 74 mg/na dobę nie dawała dodatkowej korzyści w porównaniu z dawką 37 mg/na dobę.

Pierwszorzędowe wyniki skuteczności podano w tabeli 4.

Tabela 4.
Pierwszorzędowe wyniki skuteczności (wynik całkowity w skali PANSS) - zmiana wartości wyjściowej w stosunku do tyg. 6- MMRM dla badania dot. schizofrenii u młodzieży D1050301: Analizowana populacja zgodna z zamiarem leczenia (ITT)

Statystyka badania	Placebo	Dawka lurazydonu (a)	
		37 mg	74 mg
Badanie D1050301	N=112	N=108	N=106
Średnia wyjściowa (SD)	92,8 (11,08)	94,5 (10,97)	94,0 (11,12)
Średnia zmiana LS (SE)	-10,5 (1,59)	-18,6 (1,59)	-18,3 (1,60)
Różnica: leczenie vs. placebo			
Wartość szacowana (SE)	--	-8,0 (2,21)	-7,7 (2,22)
wartość p	--	0,0006	0,0008

N oznacza liczbę uczestników.
a) wartości p dla lurazydonu wobec placebo zostały skorygowane dla porównań wielokrotnych

Poprawa wyników CGI-S w 6 tygodniu dla grupy przyjmującej lurazydon 74 mg/na dobę (-0,42 ±

0,130, skorygowane p = 0,0015), jak i dla grupy przyjmującej lurazydon 37 mg/na dobę (-0,47 ± 0,130, skorygowane p = 0,0008) istotnie różniła się w porównaniu do grupy placebo.

Celem 104-tygodniowego badania przedłużonego (badanie D1050302) była ocena długoterminowego bezpieczeństwa, tolerancji i skuteczności elastycznie dozowanego lurazydonu (18,5, 37, 55,5 lub 74 mg/dobę) u dzieci i młodzieży, którzy zakończyli 6-tygodniowy okres leczenia w trzech poprzednich badaniach dotyczących różnych wskazań. Poniżej przedstawiono jedynie wyniki dla 271 osób chorych na schizofrenię, które zgłosiły się z badania D1050301. Spośród nich 186 osób (68,6%) ukończyło 52 tygodnie, a 156 osób (57,6%) zakończyło 104 tygodnie elastycznego dawkowania lurazydonu 18,5 do 74 mg/na dobę.

W przypadku uczestników, którzy kontynuowali po badaniu D1050301, średnia zmiana (95% CI) w wyniku całkowitym w skali PANSS wobec punktu wyjściowego DB wynosiła odpowiednio -26,5 (-28,5, -24,5) w tygodniu 28 LOCF, -28,2 (-30,2, -26,2) w tygodniu 52 LOCF oraz -29,5 (-31,8, -27,3) w tygodniu 104 LOCF/punkcie końcowym po OL, a średnia zmiana (95% CI) wobec punktu wyjściowego OL wyniosła odpowiednio -9,2 (-11,1, -7,2) w 28 tygodniu LOCF, -10,8 (-13,0, -8,7) w 52 tygodniu LOCF oraz -12,2 (-14,5, -9,8) w 104 tygodniu LOCF/punkcie końcowym po OL.

Choroba afektywna dwubiegunowa
Krótkoterminowa skuteczność lurazydonu była badana w ramach 6-tygodniowego, wieloośrodkowego, randomizowanego, prowadzonego metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowanego placebo badania z udziałem dzieci i młodzieży (10-17 lat), którzy spełniali kryteria rozpoznania ciężkiego epizodu depresyjnego związanego z chorobą afektywną dwubiegunową typu I z lub bez szybkiej zmiany faz oraz bez cech psychotycznych (N=350), określone w Diagnostycznym i statystycznym podręczniku zaburzeń psychicznych (ang. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*), wydanie piąte (DSM-V). Pacjenci zostali zrandomizowani do grupy przyjmującej lurazydon w zmiennej dawce 18-74 mg raz na dobę lub do grupy placebo.

Główny punkt końcowy skuteczności został zdefiniowany jako średnia zmiana w łącznej punktacji w Zrewidowanej Skali Depresji Dziecięcej (ang. *Children's Depression Rating Scale, Revised*, CDRS-R) od punktu początkowego do tygodnia 6. Wynik punktowy w Skali ogólnego wrażenia klinicznego nasilenia depresji – wersja do oceny choroby afektywnej dwubiegunowej (ang. *Clinical Global Impression – Bipolar Version, Severity of Illness,* CGI-BP-S) stanowił kluczowy drugorzędowy punkt końcowy. Wykazano statystycznie znaczące różnice na korzyść lurazydonu wobec placebo w odniesieniu do tych punktów końcowych w całej badanej populacji począwszy od tygodnia 2, które utrzymywały się podczas każdej wizyty do zakończenia badania. Nie osiągnięto jednak głównego i drugorzędowego punktu końcowego u młodszych pacjentów (w wieku poniżej 15 lat). Skorygowana względem placebo średnia zmiana LS (dla przedziału ufności 95%) od punktu początkowego do tygodnia 6 z zastosowaniem metody LOCF (ang. *Last Observation Carried Forward*) dla łącznej punktacji w skali CDRS-R w grupie przyjmującej lurazydon wynosiła -1,8 (-5,6; 2,0) dla pacjentów w wieku 10-14 lat i -8,6 (-12,4; -4,8) dla pacjentów w wieku 15-17 lat (Tabela 5).

Profil bezpieczeństwa stosowania lurazydonu u dzieci biorących udział w tym krótkoterminowym badaniu jest ogólnie zgodny z tym obserwowanym u pacjentów dorosłych leczonych w zatwierdzonym wskazaniu, jednak u pacjentów należących do populacji dzieci wystąpiły różnice w częstości najczęstszych działań niepożądanych, dotyczące nudności (bardzo częste), biegunki (częste) i zmniejszonego apetytu (częste), w porównaniu do dorosłych (odpowiednio – częste, nieznane i rzadkie).

Tabela 5.
Choroba afektywna dwubiegunowa, badanie pediatryczne: Wynik punktowy w Zrewidowanej Skali Depresji Dziecięcej (ang. *Children's Depression Rating Scale, Revised*, CDRS-R) i Skali ogólnego wrażenia klinicznego nasilenia depresji – wersja do oceny ciężkości choroby afektywnej dwubiegunowej (ang. *Clinical Global Impression – Bipolar Version, Severity of Illness*, CGI-BP-S) (Depresja) – zmiana od punktu początkowego do tygodnia 6 - MMRM dla badania D1050326: Analizowana populacja zgodna z zamiarem leczenia (ITT)

Parametry	**Statystyka badania**	**Placebo**	**Lurazydon w dawce 18,5-74 mg (a) (b)**
Główny punkt końcowy: Łączna punktacja w skali CDRS-R		N = 170	N = 173
	Średnia wyjściowa (SD)	58,6 (8,26)	59,2 (8,24)
	Średnia zmiana LS (SE)	-15,2 (1,08)	-21,0 (1,06)
	Różnica: leczenie vs. placebo		
	Wartość szacowana (SE; p przedział ufności 95%)	--	-5,7 (1,39; -8,4 do -3,0)
	Wartość p	--	<0,0001
Kluczowy drugorzędowy punkt końcowy: Wynik oceny depresji w skali CGI-BP-S		N = 170	N = 173
	Średnia wyjściowa (SD)	4,5	4,6
	Średnia zmiana LS (SE)	-1,05 (0,087)	-1,49 (0,085)
	Różnica: leczenie vs placebo		
	Wartość szacowana (SE; przedział ufności 95%)	--	-0,44 (0,112; -0,66 do -0,22)
	Wartość p	--	<0,0001

N oznacza liczbę uczestników.
(a) Wartości p dla lurazydonu wobec placebo zostały skorygowane dla porównań wielokrotnych.
(b) Lurazydon w dawkach 18,5, 37, 55,5 i 74 mg odpowiada 20, 40, 60 i 80 mg chlorowodorku lurazydonu.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie
Lurazydon osiąga maksymalne stężenie w surowicy w ciągu 1-3 godzin.

W badaniu oceniającym wpływ posiłku średnie wartości C_{max} i AUC lurazydonu zwiększyły się, odpowiednio, 2-3 razy i 1,5-2 razy, gdy produkt podawano z posiłkiem w porównaniu do wartości obserwowanych po podawaniu na czczo.

Dystrybucja
Średnia przybliżona pozorna objętość dystrybucji po podaniu 37 mg lurazydonu wyniosła 6000 l. Lurazydon w wysokim stopniu (~99%) wiąże się z białkami osocza.

Metabolizm
Lurazydon jest metabolizowany głównie przez CYP3A4. Główne szlaki metabolizmu to N-dealkilacja oksydacyjna, hydroksylacja pierścienia norbornanowego oraz S-oksydacja.

Lurazydon jest metabolizowany do dwóch aktywnych metabolitów (ID-14283 i ID-14326) oraz dwóch nieaktywnych metabolitów (ID-20219 i ID-20220). Lurazydon i jego metabolity ID-14283, ID-14326, ID-20219 i ID-20220 odpowiadają w przybliżeniu za, odpowiednio, 11,4; 4,1; 0,4; 24 i 11% radioaktywności surowicy.

CYP3A4 jest głównym enzymem odpowiedzialnym za rozkład aktywnego metabolitu ID-14283. Zarówno lurazydon, jak i jego aktywny metabolit ID-14283, przyczyniają się do działania farmakodynamicznego wynikającego z ich wpływu na receptory dopaminergiczne i serotoninergiczne.

Wyniki badań *in vitro* wskazują, że lurazydon nie jest substratem enzymów CYP1A1, CYP1A2, CYP2A6, CYP4A11, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 ani CYP2E1.

Lurazydon *in vitro* nie wykazywał hamowania bezpośredniego ani słabego (bezpośredniego lub zależnego od czasu) (IC50>5,9 μM) aktywności enzymów cytochromu P450 (CYP)1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, i CYP3A4. W oparciu o te dane, nie przewiduje się wpływu lurazydonu na farmakokinetykę produktów leczniczych będących substratami CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 i CYP2E1. W przypadku stosowania produktów leczniczych, które są substratami CYP3A4 o wąskim indeksie terapeutycznym, patrz punkt 4.5.

Lurazydon jest *in vitro* substratem nośników P-gp i BCRP. Lurazydon nie podlega czynnemu transportowi przez OATP1B1 ani OATP1B3.

Lurazydon jest *in vitro* inhibitorem P-gp, BCRP i OCT1 (patrz punkt 4.5). Na podstawie badań *in vitro* nie oczekuje się, aby lurazydon wywierał klinicznie istotne działanie hamujące na nośniki OATP1B1, OATP1B3, OCT2, OAT1, OAT3, MATE1, MATE2K lub BSEP.

Eliminacja
Okres półtrwania w fazie eliminacji po podaniu lurazydonu wynosi 20-40 godzin. Po doustnym podaniu dawki znakowanej radioizotopem, około 67% dawki odzyskano ze stolca, a 19% z moczu. W moczu znajdowały się głównie różne metabolity; wydalenie związku macierzystego przez nerki było minimalne.

Liniowość lub nieliniowość
Farmakokinetyka lurazydonu jest proporcjonalna do dawki w zakresie całkowitej dawki dobowej od 18,5 mg do 148 mg. Stężenie stanu równowagi osiągane jest w ciągu 7 dni od rozpoczęcia podawania lurazydonu.

Farmakokinetyka w szczególnych grupach pacjentów

Osoby w podeszłym wieku
Dostępne są tylko ograniczone dane dotyczące zdrowych ochotników w wieku ≥65 lat. Zebrane dane wskazują, że ekspozycja jest podobna do występującej u osób w wieku <65 lat. Jednakże można oczekiwać zwiększenia ekspozycji u pacjentów w podeszłym wieku z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby
Stężenie lurazydonu w surowicy jest zwiększone u zdrowych ochotników z zaburzeniami czynności wątroby klasy A, B lub C wg Childa-Pugha, z ekspozycją zwiększoną, odpowiednio, 1,5-, 1,7- i 3-krotnie.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek
Stężenie lurazydonu w surowicy jest zwiększone u zdrowych ochotników z łagodnymi, umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek, z ekspozycją zwiększoną, odpowiednio, 1,5-, 1,9- i 2,0-krotnie. Nie oceniano osób ze schyłkową niewydolnością nerek (CrCl <15 ml/min).

Płeć
Nie stwierdzono klinicznie istotnych różnic pomiędzy płciami w zakresie farmakokinetyki lurazydonu w analizie farmakokinetyki populacyjnej pacjentów ze schizofrenią.

Rasa
Nie stwierdzono klinicznie istotnych różnic w zakresie farmakokinetyki lurazydonu w analizie farmakokinetyki populacyjnej pacjentów ze schizofrenią. Stwierdzono, że u pacjentów pochodzenia azjatyckiego ekspozycja na lurazydon jest 1,5-większa, niż u pacjentów rasy białej.

Palenie tytoniu
Wyniki badań *in vitro* z użyciem ludzkich enzymów wątrobowych wskazują, że lurazydon nie jest

substratem CYP1A2; w związku z tym palenie tytoniu nie powinno mieć wpływu na farmakokinetykę lurazydonu.

Dzieci i młodzież
Farmakokinetykę lurazydonu u dzieci i młodzieży oceniono w grupie dzieci w wieku 6-12 lat liczącej 47 osób oraz w grupie młodzieży w wieku 13-17 lat liczącej 234 osoby. Lurazydon podawano w postaci lurazydonu chlorowodorku w dawkach dobowych wynoszących 20, 40, 80, 120 mg (6-17 lat) lub 160 mg (tylko w grupie 10-17 lat) do 42 dni. Nie stwierdzono wyraźnego związku pomiędzy uzyskanym stężeniem w surowicy krwi a wiekiem czy masą ciała. U dzieci i młodzieży w wieku 6-17 lat farmakokinetyka lurazydonu jest zasadniczo porównywalna do stwierdzanej u dorosłych.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, uzyskane w konwencjonalnych badaniach farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badaniach toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności oraz rakotwórczości, nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka. Główne obserwacje z badań toksyczności lurazydonu po podaniu wielokrotnym obejmują zmiany stężenia hormonów pochodzenia ośrodkowego, spowodowane przez zwiększenie stężenia prolaktyny w surowicy u szczurów, psów i małp. Wysokie stężenie prolaktyny w surowicy w długookresowych badaniach z podaniem wielokrotnym u samic szczurów związane było z działaniem na kości, nadnercza i tkanki narządów rozrodczych. Wysokie stężenie prolaktyny w surowicy w długookresowym badaniu z podaniem wielokrotnym u psów związane było z działaniem na tkanki narządów rozrodczych u samców i samic.

U szczurów lurazydon nie miał wpływu na rozród u samców i samic po dawkach doustnych wynoszących, odpowiednio, 150 i 0,1 mg/kg mc./dobę chlorowodorku lurazydonu, ani na wczesny rozwój zarodkowy po dawce doustnej 15 mg/kg mc./dobę chlorowodorku lurazydonu.

W badaniu płodności obejmującym samice szczurów stwierdzono wydłużenie rui i opóźnienie kopulacji po dawce ≥1,5 mg/kg mc./dobę chlorowodorku lurazydonu, natomiast po dawce 150 mg/kg mc./dobę chlorowodorku lurazydonu stwierdzono zmniejszenie wskaźników kopulacji i płodności oraz liczby ciałek żółtych, zagnieżdżonych zarodków oraz żywych płodów. Działania te były spowodowane przez hiperprolaktynemię po podawaniu lurazydonu, co miało wpływ na ruję i zachowania kopulacyjne, jak również na utrzymanie ciałka żółtego u samic szczurów, powodując zmniejszenie liczby zagnieżdżonych zarodków i żywych płodów. Uważa się, że takie działanie związane z prolaktyną nie ma znaczenia dla rozrodu człowieka.

Po podaniu ciężarnym samicom szczurów pojedynczej dawki lurazydonu 10 mg/kg mc. chlorowodorku lurazydonu stwierdzono ekspozycję płodów na lek. W badaniu prowadzonym w celu określenia dawki optymalnej dawka 150 mg/kg mc./dobę chlorowodorku lurazydonu powodowała opóźnienie wzrostu płodów bez objawów działania teratogennego. Lurazydon nie miał działania teratogennego u szczurów ani królików po ekspozycji podobnej lub mniejszej od odpowiadającej maksymalnej zalecanej dawce dla ludzi (148 mg lurazydonu).

W ostatecznym badaniu toksyczności u młodych szczurów nie stwierdzono zwiększonej wrażliwości młodych zwierząt na wpływ lurazydonu na masę ciała, spożycie pokarmu i obserwacje kliniczne, ale zaobserwowano też podobne efekty jak u dorosłych szczurów (opóźnienia wzrostu i rozwoju oraz hiperprolaktynemię). Nadpobudliwość, która była widoczna w przypadku dawki ≥3 mg/kg mc./na dobę w okresie po leczeniu, odnotowano również dla innych antagonistów receptorów D2. Nieco mniejszą masę ciała zaraz po urodzeniu oraz mniejszy przyrost masy ciała w okresie poporodowym odnotowano u potomstwa młodych szczurów, którym wcześniej podawano ≥30 mg/kg mc./na dobę. Przy braku zaobserwowanych szkodliwych zmian (NOAEL) dla dawki 3 mg/kg mc./na dobę, narażenie na lurazydon i większość metabolitów było niższe niż w zalecanej klinicznej dawce u młodzieży w wieku 13 lat i więcej.

Lurazydon przenika do mleka samic szczurów w okresie laktacji.

Nie wykazano działania genotoksycznego lurazydonu w serii testów. W badaniach rakotwórczości u

myszy i szczurów zaobserwowano nowotwory gruczołu sutkowego i (lub) przysadki mózgowej, które najprawdopodobniej związane były ze zwiększonym stężeniem prolaktyny we krwi. Obserwacje te są częste u gryzoni otrzymujących przeciwpsychotyczne leki blokujące receptory dopaminowe D2 i uważane są za swoiste dla gryzoni.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Asil, 18,5 mg, tabletki powlekane
Rdzeń tabletki
Mannitol
Kroskarmeloza sodowa
Hypromeloza 2910
Magnezu stearynian

Otoczka tabletki
Hypromeloza 2910 (6mPas)
Tytanu dwutlenek (E 171)
Makrogol 6000

Asil, 37 mg, tabletki powlekane
Rdzeń tabletki
Mannitol
Kroskarmeloza sodowa
Hypromeloza 2910
Magnezu stearynian

Otoczka tabletki
Hypromeloza 2910 (6mPas)
Tytanu dwutlenek (E 171)
Makrogol 6000

Asil, 74 mg, tabletki powlekane
Rdzeń tabletki
Mannitol
Kroskarmeloza sodowa
Hypromeloza 2910
Magnezu stearynian

Otoczka tabletki
Hypromeloza 2910 (6mPas)
Tytanu dwutlenek (E 171)
Makrogol 6000
Żelaza tlenek żółty (E 172)
Indygotyna (E 132)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Pudełko zawiera 28 lub 56 tabletek powlekanych w blistrach OPA/Aluminium/PVC/Aluminium.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Farmak International Sp. z o.o.
ul. Koszykowa 65
00-667 Warszawa

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Asil, 18,5 mg, tabletki powlekane
Pozwolenie nr 29188

Asil, 37 mg, tabletki powlekane
Pozwolenie nr 29189

Asil, 74 mg, tabletki powlekane
Pozwolenie nr 29190

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 08/09/2025

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

11/03/2026