FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Lurasidona TecniGen 18,5 mg comprimidos recubiertos con película EFG
Lurasidona TecniGen 37 mg comprimidos recubiertos con película EFG
Lurasidona TecniGen 74 mg comprimidos recubiertos con película EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Lurasidona TecniGen 18,5 mg comprimidos recubiertos con película EFG
Cada comprimido recubierto con película contiene hidrocloruro de lurasidona equivalente a 18,6 mg de lurasidona.

Lurasidona TecniGen 37 mg comprimidos recubiertos con película EFG
Cada comprimido recubierto con película contiene hidrocloruro de lurasidona equivalente a 37,2 mg de lurasidona.

Lurasidona TecniGen 74 mg comprimidos recubiertos con película EFG
Cada comprimido recubierto con película contiene hidrocloruro de lurasidona equivalente a 74,5 mg de lurasidona.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película.

Lurasidona TecniGen 18,5 mg comprimidos recubiertos con película EFG
Comprimidos recubiertos con película de color blanco, circulares y convexos de 6 mm ± 0,2 mm de diámetro grabado con un signo menos "-".

Lurasidona TecniGen 37 mg comprimidos recubiertos con película EFG
Comprimidos recubiertos con película de color blanco, circulares y convexos de 8 mm ± 0,2 mm de diámetro grabado con una "L" en una de sus caras.

Lurasidona TecniGen 74 mg comprimidos recubiertos con película EFG
Comprimidos recubiertos de color verde pálido, oblongos y convexos de 12,75 mm ± 0,2 mm de longitud y 6,38 mm ± 0,2 mm de anchura.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Lurasidona está indicado para el tratamiento de la esquizofrenia en adultos y adolescentes de 13 años de edad y mayores.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

4.2. Posología y forma de administración

Posología

Población adulta
La dosis inicial recomendada es de 37 mg de lurasidona una vez al día. No se requiere ajuste de la dosis inicial. Es eficaz en un intervalo de dosis de 37 a 148 mg una vez al día. El aumento de la dosis se debe basar en el criterio médico y en la respuesta clínica observada. La dosis diaria máxima no debe superar los 148 mg.

Pacientes a los que se administra dosis superiores a 111 mg una vez al día y que interrumpan su tratamiento durante más de 3 días deben reiniciarlo con la dosis de 111 mg y subir de manera gradual hasta la dosis óptima. Para pacientes tratados con otras dosis se puede reiniciar con la dosis previa sin necesidad de subir gradualmente la dosis.

Población pediátrica
La dosis inicial recomendada es de 37 mg de lurasidona una vez al día. No se requiere ajuste de la dosis inicial. Es eficaz en un intervalo de dosis de 37 a 74 mg una vez al día. El aumento de la dosis se debe basar en el criterio médico y en la respuesta clínica observada. La dosis máxima diaria no debe superar los 74 mg. En niños, lurasidona debe ser prescrita por un especialista en psiquiatría pediátrica.

Ajuste de dosis debido a interacciones
Se recomienda una dosis inicial de 18,5 mg, y la dosis máxima de lurasidona en combinación con inhibidores moderados de CYP3A4 no debe superar los 74 mg una vez al día. En combinación con inductores leves o moderados de CYP3A4 puede ser necesario ajustar la dosis de lurasidona (ver sección 4.5). Para inhibidores e inductores potentes de CYP3A4 ver sección 4.3.

Cambio de medicación antipsicótica
Debido a los distintos perfiles farmacodinámicos y farmacocinéticos de los medicamentos antipsicóticos, cuando se considere clínicamente indicado cambiar a otro medicamento antipsicótico es necesaria la supervisión de un médico.

Personas de edad avanzada
Las dosis recomendadas en pacientes de edad avanzada con función renal normal (CrCl ≥ 80 ml/min) son las mismas que para los adultos con función renal normal. Sin embargo, dado que los pacientes de edad avanzada pueden tener la función renal disminuida, pueden necesitarse ajustes de la dosis en función del estado de su función renal (ver “Insuficiencia renal”).

Se dispone de datos limitados en personas de edad avanzada tratadas con dosis más altas de lurasidona. No se dispone de datos en personas de edad avanzada con 148 mg de lurasidona. Se debe tener precaución cuando se trate a pacientes ≥ 65 años con dosis más altas de lurasidona.

Insuficiencia renal
No es necesario ajustar la dosis de lurasidona en pacientes con insuficiencia renal leve.
En pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina (CrCl) ≥ 30 y < 50 ml/min) o grave (CrCL >15 y < 30 ml/min) y con enfermedad renal terminal (ERT) (CrCl < 15 ml/min), la dosis inicial recomendada es de 18,5 mg, y la dosis máxima no debe superar los 74 mg una vez al día. Lurasidona no se debe utilizar en pacientes con ERT a menos que las posibles ventajas superen a los posibles riesgos. Si se utiliza en ERT, se aconseja vigilancia clínica.

Insuficiencia hepática
No es necesario ajustar la dosis de lurasidona en pacientes con insuficiencia hepática leve. Se recomienda ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática moderada (clase B de Child-Pugh) y grave (clase C Child-Pugh). La dosis inicial recomendada es de 18,5 mg. La dosis diaria máxima de los pacientes con

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

insuficiencia hepática moderada no debe superar los 74 mg, y en los pacientes con insuficiencia hepática grave no debe superar los 37 mg una vez al día.

Forma de administración

Los comprimidos recubiertos con película de Lurasidona TecniGen son para vía oral, y se tienen que tomar una vez al día con la comida.
Si se toman sin alimentos, se espera que la exposición a lurasidona sea notablemente inferior que cuando se toman con alimentos (ver sección 5.2).

Los comprimidos se deben tragar enteros para enmascarar su sabor amargo y se deben tomar cada día a la misma hora para facilitar el cumplimiento.

4.3. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Administración concomitante de inhibidores potentes de la CYP3A4 (p. ej., boceprevir, claritromicina, cobicistat, indinavir, itraconazol, ketoconazol, nefazodona, nelfinavir, posaconazol, ritonavir, saquinavir, telaprevir, telitromicina, voriconazol) e inductores potentes de la CYP3A4 (p. ej., carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, rifampicina, hierba de San Juan (Hypericum perforatum)) (ver sección 4.5).

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Durante el tratamiento antipsicótico, la mejoría del estado clínico del paciente puede tardar en producirse desde unos pocos días hasta algunas semanas. Debe vigilarse estrechamente a los pacientes durante este período.

Comportamiento suicida
La aparición de comportamiento suicida es inherente a las enfermedades psicóticas, y se ha notificado en algunos casos poco después del inicio o el cambio del tratamiento antipsicótico. El tratamiento antipsicótico debe ir acompañado de una estrecha supervisión en pacientes de alto riesgo.

Enfermedad de Parkinson
Si se prescriben a pacientes con enfermedad de Parkinson, los medicamentos antipsicóticos pueden agudizar los síntomas de parkinsonismo subyacentes. En consecuencia, los médicos deben sopesar los riesgos y los efectos beneficiosos al prescribir lurasidona a pacientes con enfermedad de Parkinson.

Síntomas extrapiramidales (SEP)
Los medicamentos con propiedades antagonistas de los receptores de dopamina se han asociado con reacciones adversas extrapiramidales, incluyendo rigidez, temblores, facies parkinsoniana, distonías, babeo, postura y marcha anormal. En estudios clínicos controlados con placebo en pacientes adultos con esquizofrenia, se observó un aumento de la incidencia de SEP después de tratamiento con lurasidona en comparación con placebo.

Discinesia tardía
Los medicamentos con propiedades antagonistas de los receptores de dopamina se han asociado con la aparición de discinesia tardía caracterizada por movimientos rítmicos involuntarios, sobre todo de la lengua o de la cara. Si aparecen signos y síntomas de discinesia tardía, debe considerarse la interrupción de todos los antipsicóticos, incluida lurasidona.

Trastornos cardiovasculares/prolongación del QT
Hay que tener precaución cuando se prescriba lurasidona a pacientes con enfermedad cardiovascular conocida o antecedentes familiares de prolongación del QT o hipocaliemia, y en caso de uso concomitante con otros medicamentos que se sabe que prolongan el intervalo QT.

Convulsiones
Lurasidona debe utilizarse con precaución en pacientes con antecedentes de convulsiones u otros procesos que reducen potencialmente el umbral convulsivo.

Síndrome neuroléptico maligno (SNM)
Se ha notificado la aparición, con el uso de lurasidona, del síndrome neuroléptico maligno, caracterizado por hipertermia, rigidez muscular, inestabilidad autonómica, alteración de la conciencia y concentraciones séricas elevadas de creatina fosfocinasa. Los signos adicionales pueden incluir mioglobinuria (rabdomiólisis) e insuficiencia renal aguda. Si esto ocurre, debe interrumpirse lurasidona

Pacientes de edad avanzada con demencia
Lurasidona no se ha estudiado en pacientes de edad avanzada con demencia.

Mortalidad global
En un metanálisis de 17 ensayos clínicos controlados, los pacientes de edad avanzada con demencia tratados con otros antipsicóticos atípicos, incluidos risperidona, aripiprazol, olanzapina y quetiapina, tuvieron un mayor riesgo de mortalidad comparada con placebo.

Accidente cerebrovascular

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

En ensayos clínicos aleatorizados controlados con placebo en la población con demencia se ha observado un aumento de alrededor de tres veces el riesgo de reacciones adversas cerebrovasculares con algunos antipsicóticos atípicos como risperidona, aripiprazol y olanzapina. Se desconoce el mecanismo de este aumento del riesgo. No puede descartarse el aumento del riesgo con otros antipsicóticos o en otras poblaciones de pacientes. Lurasidona se debe utilizar con precaución en pacientes de edad avanzada con demencia que tengan factores de riesgo de ictus.

Tromboembolismo venoso
Se han notificado casos de tromboembolismo venoso (TEV) con medicamentos antipsicóticos. Dado que los pacientes tratados con antipsicóticos presentan a menudo factores de riesgo adquiridos de TEV, hay que identificar todos los posibles factores de riesgo de TEV antes del tratamiento con lurasidona y durante el mismo, y adoptar medidas preventivas.

Hiperprolactinemia
Lurasidona eleva las concentraciones de prolactina debido al antagonismo de los receptores D2 de dopamina. Se debe indicar a los pacientes los signos y síntomas de la prolactina elevada, como la ginecomastia, galactorrea, amenorrea y disfunción eréctil. Se debe indicar al paciente que busque atención médica si experimenta cualquiera de los signos o síntomas.

Aumento de peso
Se ha observado aumento de peso con el uso de antipsicóticos atípicos. Se recomienda la vigilancia clínica del peso.

Hiperglucemia
En los ensayos clínicos con lurasidona se han notificados en casos excepcionales reacciones adversas relacionadas con glucosa, como aumento de la glucemia. Se aconseja la vigilancia clínica apropiada de los pacientes diabéticos y de los que tengan factores de riesgo para el desarrollo de diabetes mellitus.

Hipotensión ortostática/síncope
Lurasidona puede causar hipotensión ortostática, debido quizás a su antagonismo de los receptores α1-adrenérgicos. Se debe considerar la vigilancia de las constantes vitales ortostáticas en pacientes vulnerables de padecer hipotensión.

Interacción con el zumo de pomelo
Se debe evitar el zumo de pomelo durante el tratamiento con lurasidona (ver sección 4.5)

Síndrome serotoninérgico
La administración concomitante de lurasidona y otros agentes serotoninérgicos, como buprenorfina/opioides, inhibidores de la MAO, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), inhibidores de la recaptación de serotonina/noradrenalina (IRSN) o antidepresivos tricíclicos puede provocar el síndrome serotoninérgico, una enfermedad potencialmente mortal (ver sección 4.5). Si está clínicamente justificado el tratamiento concomitante con otros agentes serotoninérgicos, se aconseja una observación cuidadosa del paciente, sobre todo durante el inicio del tratamiento y en los aumentos de dosis. Los síntomas del síndrome serotoninérgico pueden incluir cambios en el estado mental, inestabilidad del sistema nervioso autónomo, anomalías neuromusculares y/o síntomas gastrointestinales. Si se sospecha que existe un síndrome serotoninérgico, se debe considerar la reducción de la dosis o la interrupción de la terapia dependiendo de la gravedad de los síntomas

Sodio
Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido; esto es, esencialmente "exento de sodio".

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Interacciones farmacodinámicas
Debido a los efectos primarios de lurasidona sobre el sistema nervioso central, lurasidona debe utilizarse con precaución en combinación con otros medicamentos de acción central y con alcohol.

Se aconseja precaución cuando se prescriba lurasidona con medicamentos que se sabe que prolongan el intervalo QT, como los antiarrítmicos de clase IA (p. ej., quinidina, disopiramida) y de clase III (p. ej., amiodarona, sotalol), algunos antihistamínicos, algunos otros antipsicóticos y algunos antipalúdicos (p. ej. mefloquina).

Se debe tener precaución cuando lurasidona se administra en combinación con otros agentes serotoninérgicos, como buprenorfina/opioides, inhibidores de la MAO, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), inhibidores de la recaptación de serotonina/noradrenalina (IRSN) o antidepresivos tricíclicos, ya que aumenta el riesgo de síndrome serotoninérgico, una enfermedad potencialmente mortal (ver sección 4.4).

Interacciones farmacocinéticas
No se ha valorado la administración concomitante de lurasidona con zumo de pomelo. El zumo de pomelo inhibe la CYP 3A4 y puede aumentar la concentración sérica de lurasidona. Se debe evitar el zumo de pomelo durante el tratamiento con lurasidona.

Posibilidades de que otros medicamentos afecten a lurasidona
Lurasidona y su metabolito activo ID-14283 contribuyen al efecto farmacodinámico en los receptores dopaminérgicos y serotoninérgicos. Lurasidona y su metabolito activo ID-14283 son principalmente metabolizados por la CYP3A4.

Inhibidores de CYP3A4
Lurasidona está contraindicada con los inhibidores potentes de la CYP3A4 (p. ej., boceprevir, claritromicina, cobicistat, indinavir, itraconazol, ketoconazol, nefazodona, nelfinavir, posaconazol, ritonavir, saquinavir, telaprevir, telitromicina, voriconazol) (ver sección 4.3).
La administración concomitante de lurasidona con el inibidor potente de la CYP3A4 ketoconazol originó un aumento en nueve veces y en 6 veces la exposición a lurasidona y a su metabolito activo ID-14283 respectivamente.

La administración concomitante de lurasidona y posaconazol (potente inhibidor de CYP3A4) dio lugar a un aumento aproximado de 4-5 veces en la exposición a la lurasidona. Se observó un efecto persistente del posaconazol en la exposición a la lurasidona de hasta 2-3 semanas después de interrumpir la administración concomitante de posaconazol.

La administración concomitante de lurasidona con medicamentos que inhiben de forma moderada la CYP3A4 (p. ej., diltiazem, eritromicina, fluconazol, verapamilo) puede aumentar la exposición a lurasidona. Se estima que los inhibidores moderados de CYP3A4 causan un incremento de 2 a 5 veces en la exposición de los sustratos de CYP3A4.

La administración concomitante de lurasidona con diltiazem (formulación de liberación retardada), un inhibidor moderado de la CYP3A4, originó un incremento de 2,2 a 2,4 veces la exposición a lurasidona y ID-14283 respectivamente (ver sección 4.2). El uso de formulaciones de liberación inmediata de diltiazem podría originar un mayor incremento de la exposición a lurasidona.

Inductores de CYP3A4
Lurasidona está contraindicada con los inductores potentes de la CYP3A (p. ej., carbamazepina, fenobarbital, fenitoina, rifampicina, hierba de San Juan (Hypericum perforatum)) (ver sección 4.3).

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

La administración concomitante de lurasidona con el inductor potente de CYP3A4 rifampicina originó una diminución seis veces inferior en la exposición a lurasidona.

Cabe esperar que la administración concomitante de lurasidona con inductores leves (p. ej., armodafinilo, amprenavir, aprepitant, prednisona, rufinamida) o moderados (p. ej., bosentan efavirenz, etravirina, modafinilo, nafcilina) de la CYP3A4 cause una reducción < 2 veces de la exposición a lurasidona durante la administración concomitante y durante un máximo de dos semanas tras la interrupción de inductores leves o moderados de la CYP3A4.

Cuando lurasidona se administre conjuntamente con inductores leves o moderados de CYP3A4, la eficacia de lurasidona necesita ser cuidadosamente vigilada y puede ser necesario realizar un ajuste de la dosis.

Transportadores
Lurasidona es un sustrato de la glicoproteína P (P-gp) y de BCRP *in vitro*, no estando clara la relevancia *in vivo*. La administración concomitante de lurasidona con inhibidores de P-gp y BCRP puede incrementar la exposición a lurasidona.

Posibilidades de que lurasidona afecte a otros medicamentos:
La administración concomitante de lurasidona con midazolam, un sustrato sensible de la CYP3A4, originó un aumento en < 1,5 veces de la exposición al midazolam. Se recomienda vigilancia cuando se administren de modo concomitante lurasidona y sustratos de la CYP3A4 que se sabe que tienen un índice terapéutico estrecho (p. ej., astemizol, terfenadina, cisaprida, pimozida, quinidina, bepridil o alcaloides del cornezuelo del centeno [ergotamina, dihidroergotamina]).

La administración concomitante de lurasidona con digoxina (un sustrato de la P-gp) no aumentó la exposición a la digoxina y sólo aumentó ligeramente la $C_{máx}$ (1,3 veces), por lo que se considera que lurasidona puede administrarse de forma concomitante con digoxina. Lurasidona es un inhibidor *in vitro* del transportador de eflujo P-gp y no se puede excluir la relevancia clínica de la inhibición del P-gp a nivel intestinal.

La administración conjunta con el sustrato de la P-gp etexilato de dabigatran puede originar un incremento en las concentraciones plasmáticas de dabigatran.

Lurasidona es un inhibidor *in vitro* del transportador de eflujo BCRP y no puede excluirse la relevancia clínica de dicha inhibición de BCRP a nivel intestinal. La administración conjunta con sustratos de BCRP puede dar lugar a un incremento de las concentraciones plasmáticas de dichos sustratos.

La administración concomitante de lurasidona con litio indicó que el litio no tiene efecto clínicamente apreciables sobre la farmacocinética de lurasidona, por lo que no es necesario ajustar la dosis de lurasidona cuando se administra junto con litio. Lurasidona carece de efecto sobre las concentraciones de litio.

Un estudio de interacción farmacológica clínica en el que se investigó el efecto de la administración concomitante de lurasidona en pacientes que tomaban anticonceptivos orales combinados, incluidos norgestimato y etinilestradiol, indicó que lurasidona no tenía efectos clínica ni estadísticamente significativos en la farmacocinética del anticonceptivo ni en los niveles de la globulina transportadora de hormonas sexuales (SHBG). Por consiguiente, lurasidona puede administrarse junto con anticonceptivos orales.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo
No hay datos o estos son limitados (datos en menos de 300 embarazos) relativos al uso de lurasidona en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales son insuficientes en términos de efectos sobre la gestación, el desarrollo embrionario y fetal, el parto y el desarrollo postnatal (ver sección 5.3). Se

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

desconoce el posible riesgo para el ser humano. Lurasidona no debe utilizarse durante el embarazo a menos que sea claramente necesario.

Los neonatos expuestos a antipsicóticos (incluida lurasidona) durante el tercer trimestre corren riesgo de sufrir reacciones adversas, incluidos síntomas extrapiramidales o de abstinencia que pueden variar de intensidad y duración después del parto. Ha habido informes de agitación, hipertonía, hipotonía, temblor, somnolencia, sufrimiento respiratorio o trastorno alimentario. En consecuencia, se debe vigilar cuidadosamente a los recién nacidos.

Lactancia
Lurasidona se excretó en la leche de las ratas durante la lactancia (ver sección 5.3). Se desconoce si lurasidona o sus metabolitos se excretan en la leche materna. Sólo se debe considerar la lactancia en las mujeres que tomen lurasidona si el posible beneficio del tratamiento justifica el posible riesgo para el niño.

Fertilidad
Los estudios realizados en animales han mostrado varios efectos sobre la fertilidad, relacionados principalmente con el aumento de la prolactina, que no se consideran relevantes para la reproducción humana (ver sección 5.3).

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de lurasidona sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña. Se debe desaconsejar a los pacientes el manejo de maquinaria peligrosa, incluidos vehículos a motor y bicicletas, hasta que estén razonablemente seguros de que lurasidona no les afecta de forma negativa (ver sección 4.8). En lo que respecta a la seguridad vial, los adolescentes que no tienen edad para conducir podrían, de todas maneras, ir en bicicleta.

4.8. Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad
La seguridad de lurasidona se ha evaluado en dosis de 18,5-148 mg en estudios clínicos realizados en pacientes con esquizofrenia tratados durante un máximo de 52 semanas y tras la comercialización. Las reacciones adversas al medicamento (RAM) más frecuentes (≥ 10 %) fueron acatisia, náuseas e insomnio.

Tabla de reacciones adversas
Las reacciones adversas al medicamento (RAM) basadas en los datos agrupados y mostradas por el sistema de clasificación de órganos y término preferido se enumeran en la Tabla 1 siguiente. La incidencia de RAM notificadas en los ensayos clínicos se muestra por categoría de frecuencia. Se emplean los términos y las frecuencias siguientes: muy frecuentes (≥1/10), frecuentes (≥1/100 a <1/10), poco frecuentes (≥1/1.000 a <1/100), raras (≥1/10.000 a <1/1.000), muy raras (<1/10.000) y de frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tabla 1: Reacciones adversas al medicamento (RAM) basadas en los datos agrupados en adultos

Sistema de clasificación de órganos	**Muy frecuentes**	**Frecuentes**	**Poco frecuentes**	**Raras**	**Frecuencia no conocida**
Infecciones e infestaciones			Nasofaringitis		
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			Anemia	Eosinofilia Leucopenia	Neutropenia***
Trastornos del sistema inmunológico		Hipersensibilidad			

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Sistema de clasificación de órganos	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Frecuencia no conocida
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Aumento de peso Disminución del apetito	Glucosa en sangre elevada Hiponatremia		
Trastornos psiquiátricos	Insomnio	Agitación Ansiedad Inquietud	Pesadillas Catatonía Ataque de pánico	Comportamiento suicida	Trastornos del sueño****
Trastornos del sistema nervioso	Acatisia	Somnolencia* Parkinsonismo** Mareos Distonía*** Discinesia	Letargia Disartria Discinesia tardía Síncope Convulsiones	Síndrome neuroléptico maligno (SNM) Accidente cerebrovascular	
Trastornos oculares			Visión borrosa		
Trastornos del oído y del laberinto			Vértigo		
Trastornos cardíacos		Taquicardia	Angina de pecho Bloqueo auriculoventricular de primer grado Bradicardia		
Trastornos vasculares		Hipertensión	Hipotensión Hipotensión ortostática Sofocos Presión arterial aumentada		
Trastornos gastrointestinales	Náuseas	Diarrea Vómitos Dispepsia Hipersecreción salivar Boca seca Dolor en la zona superior del abdomen Molestias en el estómago	Flatulencia Disfagia Gastritis		
Trastornos hepatobiliares			Elevación de la alanina aminotransferasa		
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Erupción Prurito	Hiperhidrosis	Angioedema	Síndrome de Stevens-Johnson
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Dolor de espalda Rigidez musculoesquelética	Rigidez articular Mialgia Dolor de cuello	Rabdomiólisis	
Trastornos renales y urinarios		Creatinina en sangre elevada	Disuria	Insuficiencia renal	

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Sistema de clasificación de órganos	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Frecuencia no conocida
Embarazo, puerperio y enfermedades perinatales					Síndrome de abstinencia de fármacos neonatal (ver 4.6)
Trastornos del aparato reproductor y de la mama			Elevación de la prolactina en sangre Disfunción eréctil Amenorrea Dismenorrea	Dolor de mama Galactorrea	Aumento de tamaño de la mama****
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Cansancio	Alteración de la marcha	Muerte súbita	
Exploraciones complementarias		Aumentos de la creatina fosfocinasa en sangre			

*Somnolencia abarca los términos de reacciones adversas siguientes: hipersomnia, hipersomnolencia, sedación y somnolencia
**Parkinsonismo abarca los términos de reacciones adversas siguientes: bradiquinesia, rigidez en rueda dentada, babeo, trastorno extrapiramidal, hipocinesis, rigidez muscular, parkinsonismo, retraso psicomotor y temblor.
**Distonía abarca los términos de reacciones adversas siguientes: distonía, crisis oculógira, distonía oromandibular, espasmo de la lengua, tortícolis y trismo.
****RAM observadas en estudios de fase 2 y 3 controlados y no controlados; sin embargo, su incidencia es demasiado baja para calcular frecuencias.

Tabla 2: Reacciones adversas al medicamento (RAM) en adolescentes

Sistema de clasificación de órganos	Muy frecuentes	Frequentes	Poco frequentes	Raras	Frecuencia no conocida
Infecciones e infestaciones			Nasofaringitis Rinitis Infección del tracto respiratorio superior		
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			Neutropenia		
Trastornos del sistema inmunológico			Hipersensibilidad		
Trastornos endocrinos		Hiperprolactinemia (incluido el aumento de la prolactina en sangre)	Tiroiditis autoinmune Hiperandrogenismo Hipotiroidismo		
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Disminución del apetito Aumento del apetito	Hiperinsulinemia		

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Sistema de clasificación de órganos	Muy frecuentes	Frequentes	Poco frequentes	Raras	Frecuencia no conocida
Trastornos psiquiátricos		Sueños anormales Agitación Ansiedad Depresión Insomnio Trastorno psicótico Esquizofrenia Tensión	Agresión Apatía Estado de confusión Estado de ánimo deprimido Disociación Alucinación (auditiva) Alucinación (visual) Ideación homicida Comportamiento impulsivo Insomnio inicial Reducción de la libido Aumento de la libido Apatía Alteración del estado mental Pensamientos obsesivos Ataque de pánico Hiperactividad psicomotora Inquietud Trastornos del sueño Ideación suicida Insomnio terminal Pensamientos anormales		
Trastornos del sistema nervioso	Acatisia Dolor de cabeza Somnolencia *	Perturbación de atención Mareos Discinesia Distonía*** Parkinsonismo**	Mareos posturales Disgeusia Hiperquinesia Deterioro de la memoria Migraña Parestesia Hiperactividad psicomotora Síndrome de piernas inquietas Discinesia tardía Dolor de cabeza por tensión		
Trastornos de la vista			Trastorno de acomodación Visión borrosa		
Trastornos del oído y del laberinto			Hiperacusia		
Trastornos cardíacos		Taquicardia	Palpitaciones Extrasístoles supraventriculares		
Trastornos vasculares			Hipotensión ortostática Hipertensión		

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Sistema de clasificación de órganos	Muy frecuentes	Frequentes	Poco frequentes	Raras	Frecuencia no conocida
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			Dolor orofaríngeo Disnea		
Trastornos gastrointestinales	Náuseas	Estreñimiento Boca seca Hipersecreción salival Vómitos	Molestias en el estómago Dolor en la zona superior del abdomen Aptialismo Diarrea Dispepsia Labios secos Dolor de muelas		
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo		Hiperhidrosis	Alopecia Crecimiento anormal del pelo Erupción Urticaria		
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Rigidez muscular	Artralgia Tensión muscular Rigidez musculoesquelética Mialgia Dolor en las extremidades Dolor en la mandíbula		
Trastornos renales y urinarios			Bilirubinuria Disuria Trastorno de micción Poliuria Proteinuria Trastorno renal		
Trastornos del aparato reproductor y de la mama		Disfunción eréctil	Amenorrea Dolor de mama Trastorno de la eyaculación Galactorrhoea Ginecomastia Menstruación irregular Oligomenorrea Disfunción sexual		
Trastornos congénitos, familiares y genéticos			Trastorno de Tourette		
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Astenia Cansancio Irritabilidad	Escalofríos Alteración de la marcha Malestar Dolor torácico no cardíaco Pirexia		

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Sistema de clasificación de órganos	Muy frecuentes	Frequentes	Poco frequentes	Raras	Frecuencia no conocida
Exploraciones complementarias		Aumentos de la creatina fosfocinasa en sangre Aumentos de la proteína C reactiva Disminución de peso Aumento de peso	Elevación de la alanina aminotransferasa Positividad de anticuerpos antitiroideos Aspartato aminotransferasa elevada Fosfatasa alcalina en sangre reducida Fosfatasa alcalina en sangre elevada Aumento del colesterol en la sangre Glucosa en sangre elevada Insulina en sangre aumentada Disminución de la testosterona en la sangre Elevación de la hormona estimulante del tiroides en la sangre Elevación de los triglicéridos en la sangre PR acortado en el electrocardiograma Disminución de la hemoglobina Disminución de lipoproteínas de alta densidad Disminución de lipoproteínas de baja densidad		
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos			Sobredosis intencional		

*La somnolencia incluye las siguientes reacciones adversas observadas en los adolescentes: hipersomnia, sedación y somnolencia.
**El parkinsonismo incluye las siguientes reacciones adversas observadas en adolescentes: rigidez en rueda dentada, trastorno extrapiramidal, hipocinesis, parkinsonismo y temblor.
***La distonía incluye las siguientes reacciones adversas observadas en los adolescentes: distonía, crisis oculogiras y tortícolis.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Se han recibido informes, posteriores a la comercialización, de casos clínicos graves de reacciones de hipersensibilidad cutánea y de otros tipos, en asociación con el tratamiento con lurasidona, incluyendo algunos casos de síndrome de Stevens-Johnson.

Acontecimientos de interés para la clase
Síntomas extrapiramidales (SEP): En los estudios controlados con placebo a corto plazo en adultos, la incidencia de acontecimientos notificados relacionados con SEP, excluidos acatisia y desasosiego, fue del 13,5% en los sujetos tratados con lurasidona y del 5,8% en los tratados con placebo. La incidencia de acatisia fue del 12,9% en los sujetos tratados con lurasidona y del 3,0% en los tratados con placebo. En los estudios controlados con placebo a corto plazo en adolescentes, la incidencia de acontecimientos notificados relacionados con SEP, excluidos acatisia fue del 5,1% en los sujetos tratados con lurasidona y del 1,8% en los tratados con placebo. La incidencia de acatisia en los sujetos tratados con lurasidona fue del 8,9% y del 1,8% en los tratados con placebo.

Distonía: Pueden aparecer síntomas de distonía, contracciones anómalas prolongadas de grupos musculares, en las personas susceptibles durante los primeros días de tratamiento. Los síntomas de distonía son: espasmo de los músculos del cuello, que a veces evoluciona a sensación de presión en la garganta, dificultar para tragar, dificultad para respirar o protrusión de la lengua. Aunque estos síntomas pueden aparecer con dosis bajas, lo hacen con más frecuencia y mayor intensidad y potencia con dosis más altas de medicamentos antipsicóticos de primera generación. Se observa un riesgo elevado de distonía aguda en los varones y en los grupos de menor edad.

Tromboembolismo venoso: Se han notificado casos de tromboembolismo venoso, incluidos casos de embolia pulmonar y de trombosis venosa profunda, con los fármacos antipsicóticos – Frecuencia no conocida.

Notificación de sospechas de reacciones adversas
Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: https://www.notificaram.es

4.9. Sobredosis

Tratamiento de la sobredosis

No existe antídoto específico para lurasidona, por lo que se deben instaurar medidas de soporte adecuadas y se deben continuar la supervisión y la vigilancia médicas hasta que el paciente se recupere.
Se debe iniciar de inmediato vigilancia cardiovascular, incluida vigilancia electrocardiográfica continua para posibles arritmias. Si se administra tratamiento antiarrítmico, disopiramida, procainamida y quinidina llevan aparejado un riesgo teórico de efectos de prolongación del QT cuando se administran en pacientes con una sobredosis aguda de lurasidona. De modo análogo, las propiedades alfabloqueantes del bretilio podrían ser aditivas a las de lurasidona, originando hipotensión problemática.

La hipotensión y el colapso circulatorio se deben tratar con medidas apropiadas. No se deben utilizar adrenalina ni dopamina, ni otros simpaticomiméticos con actividad agonista beta, ya que la estimulación beta puede empeorar la hipotensión en el contexto de un bloqueo alfa inducido por lurasidona. En caso de síntomas extrapiramidales graves, se deben administrar medicamentos anticolinérgicos.

Se deben considerar la posibilidad de lavado gástrico (previa intubación si el paciente está inconsciente) y la de administrar carbón activado junto con un laxante.

La posible aparición de embotamiento, convulsiones o reacción distónica de la cabeza y el cuello después de una sobredosis puede originar un riesgo de aspiración con el vómito inducido.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Psicolépticos, antipsicóticos. Código ATC: N05AE05

Mecanismo de acción

Lurasidona es un bloqueante selectivo de los efectos de la dopamina y la monoamina. Lurasidona se une intensamente a los receptores D2 dopaminérgicos y a los receptores 5-HT2A y 5-HT7 con afinidades de unión altas de 0,994, 0,47 y 0,495 nM, respectivamente. Bloquea además los receptores α2c-adrenérgicos y α2a-adrenérgicos con afinidades de unión de 10,8 y 40,7 nM, respectivamente. Además, lurasidona muestra agonismo parcial en el receptor 5HT-1A con una afinidad de unión de 6,38 nM. Lurasidona no se une a los receptores histaminérgicos ni muscarínicos.

El mecanismo de acción del metabolito activo menor de lurasidona, ID-14283, es similar al de lurasidona.

Dosis de lurasidona de entre 9 y 74 mg administradas a sujetos sanos produjeron una reducción proporcional a la dosis en la unión de 11C-racloprida, un ligando de los receptores D2/D3, en el núcleo caudado, el putamen y la parte ventral del cuerpo estriado detectada mediante tomografía de emisión de positrones.

Efectos farmacodinámicos

En los principales estudios de eficacia clínica, lurasidona se administró a dosis de 37-148 mg de lurasidona.

Eficacia clínica y seguridad

La eficacia de lurasidona en el tratamiento de la esquizofrenia se comprobó en cinco ensayos multicéntricos, controlados con placebo, doble ciego, de 6 semanas de duración, en sujetos que cumplían los criterios de esquizofrenia del Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales, cuarta edición (DSM-IV). Las dosis de lurasidona, que variaron en los cinco ensayos, oscilaron entre 37 y 148 mg de lurasidona una vez al día. En los ensayos a corto plazo, el criterio de valoración principal de la eficacia se definió como el cambio medio desde el momento basal a la semana 6 de las puntuaciones totales de la Escala de síndromes positivos y negativos (PANSS), un inventario multiapartado validado que consta de cinco factores para evaluar los síntomas positivos, los síntomas negativos, los pensamientos desorganizados, la hostilidad/excitación incontrolada y la ansiedad/depresión. Lurasidona mostró una eficacia superior a la del placebo en los estudios de fase 3 (véase la tabla 2). Se observó con lurasidona una divergencia importante del placebo ya en el cuarto día. Además, lurasidona fue superior a placebo en el criterio de valoración secundario predefinido de la escala de la impresión clínica global – gravedad (CGI-G). Se confirmó además la eficacia en un análisis secundario de la respuesta al tratamiento (definida como un descenso de la puntuación total de la PANSS respecto a la basal ≥ 30%).

Tabla 3 Estudios en esquizofrenia en adultos: Puntuación total de la escala de síndromes positivos y negativos de esquizofrenia (PANSS): cambio desde el momento basal a la semana 6 – MMRM para los estudios D1050229, D1050231 y D1050233: Grupo de análisis por intención de tratar

Estadístico del estudio	Placebo	Dosis de lurasidona (b)				Control Activo (a)
		37 mg	74 mg	111 mg	148 mg	

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Estudio D1050229 Media basal (DE) Cambio MC medio (EE) Diferencia del tratamiento frente al placebo Estimación (EE) Valor de p	N=124 96,8 (11,1) -17,0 (1,8) -- --	N=121 96,5 (11,6) -19,2 (1,7) -2,1 (2,5) 0,591	N=118 96,0 (10,8) -23,4 (1,8) -6,4 (2,5) 0,034	N=123 96,0 (9,7) -20,5(1,8) -3,5 (2,5) 0,391	-- -- -- -- --	-- -- -- -- --
Estudio D1050231 Media basal (DE) Cambio MC medio (EE) Diferencia del tratamiento frente al placebo Estimación (EE) Valor de p	N=114 95,8 (10,8) -16,0 (2,1) -- --	N=118 96,6 (10,7) -25,7 (2,0) -9,7 (2,9) 0,002	-- -- -- -- --	N=118 97,9 (11,3) -23,6 (2,1) -7,5 (3,0) 0,022	-- -- -- -- --	N=121 96,3 (12,2) -28,7 (1,9) -12,6 (2,8) <0,001
Estudio D1050233 Media basal (DE) Cambio MC medio (EE) Diferencia del tratamiento frente al placebo Estimación (EE) Valor de p	N=120 96,6 (10,2) -10,3 (1,8) -- --	-- -- -- -- --	N=125 97,7 (9,7) -22,2 (1,8) -11,9 (2,6) <0,001	-- -- -- -- --	N=121 97,9 (11,8) -26,5 (1,8) -16,2 (2,5) <0,001	N=116 97,7 (10,2) -27,8 (1,8) -17,5 (2,6) <0,001

(a) 15 mg de olanzapina en el estudio D1050231, 600 mg de quetiapina de liberación prolongada (XR) en el estudio D1050233.
N es el número de sujetos por estimación del modelo.

(b) Los valores de p para lurasidona frente a placebo se ajustaron para comparaciones múltiples. Los valores de p para olanzapina y quetiapina XR frente a placebo no se ajustaron.

En los estudios a corto plazo, no se observó una correlación dosis-respuesta consistente.

La eficacia del mantenimiento a largo plazo con lurasidona (37 a 148 mg de lurasidona una vez al día) se demostró en un ensayo de no inferioridad de 12 meses con quetiapina de liberación prolongada (200 a 800 mg una vez al día). Lurasidona no fue inferior a quetiapina de liberación prolonngada en el tiempo hasta recaídade la esquizofrenia. Con lurasidona se observó un pequeño aumento del peso corporal y del índice de masa corporal desde el momento basal hasta el mes 12 (media (DE): 0,73 (3,36) kg y 0,28 (1,17) kg/m2 , respectivamente) en comparación con quetiapina de liberación prolongada (1,23 (4,56) kg y 0,45 (1,63) kg/m2 , respectivamente). El efecto global de lurasidona sobre el peso y otros parámetros metabólicos, incluidos los niveles de colesterol total, triglicéridos y glucosa, fue despreciable.

En un ensayo de seguridad a largo plazo, pacientes clínicamente estables fueron tratados con 37 - 111 mg de lurasidona o 2 - 6 mg de risperidona. En ese estudio la tasa de recaída en el periodo de 12 meses fue del 20% para lurasidona y del 16% para risperidona. Esta diferencia se aproximó, si bien no alcanzó la significación estadística.

En un ensayo a largo plazo diseñado para evaluar el mantenimiento del efecto, lurasidona fue más eficaz que placebo en el mantenimiento del control de los síntomas así como en retrasar la recaída de la esquizofrenia. Tras haber sido tratados de un episodio agudo y estar estabilizados durante un mínimo de 12 semanas con lurasidona, se procedió a asignar aleatoriamente a los pacientes de forma doble ciego, bien para continuar el tratamiento con lurasidona o con placebo hasta que experimentaran una recaída en los

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

síntomas de esquizofrenia. En el análisis principal de tiempo hasta recaída, en el cual los pacientes que abandonaron sin recaída se censuraron en el momento del abandono, los pacientes tratados con lurasidona mostraron un tiempo significativamente mayor en recaer en comparación con los pacientes tratados con placebo (p=0,039). Los estimados de Kaplan-Meier de la probabilidad de recaída en la semana 28 fueron de 42,2% para lurasidona y de 51,2% para placebo. La probabilidad de discontinuación por cualquier causa en la semana 28 fue de 58,2% para lurasidona y de 69,9% para placebo (p=0,072).

Población pediátrica

Esquizofrenia

La eficacia de lurasidona se estableció en un estudio aleatorizado, doble ciego y controlado por placebo de 6 semanas de duración en adolescentes (de 13 a 17 años de edad) que cumplían los criterios del DSMIV-TR para la esquizofrenia (N=326). Los pacientes fueron distribuidos aleatoriamente para recibir una de las dos dosis fijas de lurasidona (37 o 74 mg/día) o placebo.

El principal instrumento de clasificación utilizado para evaluar los signos y síntomas psiquiátricos fue el PANSS. El instrumento secundario clave fue el CGI-S.

Para ambos grupos de dosis, lurasidona fue superior al placebo en la reducción de las puntuaciones de PANSS y CGI-S en la semana 6. En promedio, la dosis de 74 mg/día no proporcionó un beneficio adicional en comparación con la dosis de 37 mg/día. Los resultados de la eficacia primaria se presentan en la Tabla 4.

Tabla 4 Resultados de eficacia primaria (Puntuación total PANSS) - Cambio desde el momento basal hasta la semana 6- MMRM para el Estudio de Esquizofrenia en Adolescentes D1050301: Grupo de análisis por intención de tratar

Estadístico del estudio	**Placebo**	**Dosis de lurasidona (a)**	
		37 mg	**74 mg**
Estudio D1050301	N=112	N=108	N=106
Momento basal, media (DE)	92,8 (11,08)	94,5 (10,97)	94,0 (11,12)
Cambio medio de mínimos cuadrados (EE)	-10,5 (1,59)	-18,6 (1,59)	-18,3 (1,60)
Diferencia del tratamiento frente a placebo			
Estimación (EE)	--	-8,0 (2,21)	-7,7 (2,22)
Valor de p	--	0,0006	0,0008

N es el número de sujetos por estimación del modelo.
a)Los valores p de lurasidona frente a placebo se ajustaron para comparaciones múltiples.

Las mejoras en las puntuaciones de CGI-S en la semana 6 fueron significativamente diferentes de las del placebo tanto para los grupos de tratamiento de lurasidona 74 mg/día (-0,42 ± 0,130, p ajustado = 0,0015) como de lurasidona 37 mg/día (-0,47 ± 0,130, p ajustado = 0,0008).

Se diseñó un estudio de extensión de 104 semanas (Estudio D1050302) para evaluar la seguridad, la tolerabilidad y la eficacia a largo plazo de la lurasidona de dosis flexible (18,5, 37, 55,5 o 74 mg/día) en sujetos pediátricos que completaron un período de tratamiento de 6 semanas en tres estudios precedentes de diversas indicaciones. En adelante sólo se presentarán los resultados de 271 sujetos con esquizofrenia que se inscribieron en el Estudio D1050301. De ellos, 186 sujetos (68,6%) completaron 52 semanas y 156 (57,6%) sujetos completaron 104 semanas de dosis flexible con lurasidona de 18,5 a 74 mg/día.

Para los sujetos que continuaron de D1050301, el cambio medio (IC 95%) en la puntuación total de PANSS desde el momento basal de DB fue de -26,5 (-28,5, -24,5) en la semana 28 LOCF, -28,2 (- 30,2, -26,2) en la semana 52 LOCF y -29,5 (-31,8, -27,3) en la semana 104 LOCF/variable post-OL, y el cambio medio (IC 95%) del momento basal OL fue de -9,2 (-11,1, -7,2) en la semana 28 LOCF, - 10,8 (-13,0, -8,7) en la semana 52 LOCF y -12,2 (-14,5, -9,8) en la semana 104 LOCF/variable postOL

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Depresión bipolar

La eficacia a corto plazo de lurasidona se estudió en un estudio de 6 semanas, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, con control placebo, de 6 semanas de duración, en niños y adolescentes (de 10 a 17 años de edad) que cumplían los criterios del Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales, quinta edición (DSM V) de episodio de depresión mayor asociado a trastorno bipolar I, con o sin ciclos rápidos y sin características psicóticas (N=350). Los pacientes fueron distribuidos aleatoriamente para recibir una dosis flexible de lurasidona 18-74 mg una vez al día o placebo.

La variable principal de eficacia se definió como el cambio medio desde el momento basal hasta la semana 6 en la puntuación total en la Escala de valoración de la depresión en niños - versión revisada (CDRS-R). La variable secundaria clave fue la puntuación de depresión en la Escala de impresión clínica global para el trastorno bipolar - gravedad de la enfermedad (CGI-BP-S). Se mostraron diferencias estadísticamente significativas que favorecen a la lurasidona sobre el placebo para estos puntos finales para el total estudiado, a partir de la semana 2 y se mantuvieron en cada visita de estudio hasta el final del mismo. Se demostraron diferencias estadísticamente significativas a favor de lurasidona frente a placebo en estas variables en el total de la población estudiada, que comenzaron en la semana 2 y se mantuvieron en cada visita del estudio hasta el final del estudio. Sin embargo, la variable principal y la variable secundaria clave no se cumplieron en los pacientes más jóvenes (de menos de 15 años de edad). El cambio medio de mínimos cuadrados ajustado según placebo (IC 95%) desde el momento basal hasta la semana 6, última observación considerada (LOCF), en la puntuación total en CDRS-R en el grupo con lurasidona fue de -1,8 (-5,6, 2,0) en los pacientes de entre 10 y 14 años de edad y de -8,6 (-12,4, -4,8) en los pacientes de entre 15 y 17 años de edad (Tabla 5).

El perfil de seguridad de lurasidona en los niños incluidos en este estudio a corto plazo concuerda por lo general con el que se observa al tratar dentro de la indicación aprobada en adultos, sin embargo, se han observado diferencias en la frecuencia de las reacciones adversas que aparecen con más frecuencia en pacientes pediátricos en el caso de náuseas (muy frecuentes), diarrea (frecuentes) y disminución del apetito (frecuentes) en comparación con los pacientes adultos (frecuentes, frecuencia no conocida y poco frecuentes, respectivamente).

Tabla 5 Estudio pediátrico de depresión bipolar: Puntuación total en la Escala de valoración de la depresión en niños - versión revisada (CDRS-R) y puntuación de depresión en la Escala de impresión clínica global para el trastorno bipolar - gravedad de la enfermedad (depresión) (CGI-BP-S) - Cambio desde el momento basal hasta la semana 6 - Modelo mixto de medidas repetidas (MMRM) para el Estudio D1050326: Grupo de análisis por intención de tratar

Parámetros	**Estadístico del estudio**	**Placebo**	**Dosis de lurasidona 18,5-74 mg (a)(b)**
Variable principal: Puntuación total CDRS-R		N=170	N=173
	Momento basal, media (DE)	58,6 (8,26)	59,2 (8,24)
	Cambio medio de mínimos cuadrados (EE)	-15,3 (1,08)	-21,0 (1,06)
	Diferencia del tratamiento frente a placebo		
	Estimación (EE: IC 95%)	--	-5,7 (1,39; -8,4 a -3,0)
	Valor de p	--	<0,0001
Variable secundaria clave: Puntuación de depresión CGI-BP-S		N=170	N=173
	Momento basal, media (DE)	4,5	4,6
	Cambio medio de mínimos cuadrados (EE)	-1,05 (0,087)	-1,49 (0,085)
	Diferencia del tratamiento frente a placebo		

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

	Estimación (EE: IC 95%)	--	-0,44 (0,112; -0,66 a -0,22)
	Valor de p	--	<0,0001

N es el número de sujetos.
(a) los valores de p para lurasidona frente a placebo se ajustaron para comparaciones múltiples.
(b) Dosis de lurasidona de 18,5, 37, 55,5, 74 mg son equivalentes a 20, 40, 60 y 80 mg de hidrocloruro de lurasidona

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción
Lurasidona alcanza concentraciones séricas máximas en alrededor de 1-3 horas.

En un estudio sobre el efecto de los alimentos, la $C_{máx}$ y el AUC medios de lurasidona aumentaron en unas 2-3 veces y 1,5-2 veces, respectivamente, cuando se administraba el fármaco con alimentos en comparación con las concentraciones observadas en ayunas.

Distribución
Tras la administración de 37 mg de lurasidona, el volumen de distribución aparente aproximado medio fue de 6000 l. Lurasidona se une fuertemente a las proteínas séricas (~99%).

Biotransformación
Lurasidona es metabolizada principalmente por la CYP3A4. Las vías de biotransformación principales son la N-desalquilación oxidativa, la hidroxilación del anillo de norbornano y la S-oxidación.
Lurasidona se metaboliza a dos metabolitos activos (ID-14283 e ID-14326) y dos metabolitos no activos (ID-20219 e ID-20220). Lurasidona y sus metabolitos ID-14283, ID-14326, ID-20219 e ID-20220 corresponden aproximadamente al 11,4, 4,1, 0,4, 24 y 11% de la radiactividad en suero, respectivamente. CYP3A4 es la enzima principal responsable del metabolismo del metabolito activo ID-14283. Lurasidona y su metabolito activo ID-14283 contribuyen ambos al efecto farmacodinámico a nivel de receptores dopaminérgicos y serotoninérgicos.
Basándose en estudios *in vitro*, lurasidona no es un sustrato de las enzimas CYP1A1, CYP1A2, CYP2A6, CYP4A11, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 o CYP2E1.
In vitro, lurasidona no demostró la inhibición directa o débil (IC50> 5,9 µM) (directa o dependiente del tiempo) de las enzimas del citocromo P450 (CYP) 1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 y CYP3A4. Basándose en estos datos, no se espera que lurasidona afecte a la farmacocinética de los medicamentos que son sustratos de las enzimas CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, y CYP2E1. Para la administración de los medicamentos que son sustratos de la enzima CYP3A4 con un estrecho margen terapéutico, ver sección 4.5.
Lurasidona es un sustrato *in vitro* de los transportadores de eflujo P-gp o BCRP. Lurasidona no está sujeta a transporte por captación activa por OATP1B1 o OATP1B3.
Lurasidona es un inhibidor *in vitro* de P-gp, BCRP y OCT1 (ver sección 4.5). No se espera que lurasidona tenga capacidad clínicamente relevante para inhibir los transportadores OATP1B1, OATP1B3, OCT2, OAT1, OAT3, MATE1, MATE2K o BSEP, en base a los datos *in vitro.*

Eliminación
Tras la administración de lurasidona, la semivida de eliminación fue de 20-40 horas. Después de la administración oral de una dosis radiomarcada, alrededor del 67% de la dosis se recuperaba en las heces, y el 19% en la orina. En orina aparecían fundamentalmente varios metabolitos, con una excreción renal mínima del compuesto original.

Linealidad/No linealidad
La farmacocinética de lurasidona es proporcional a la dosis dentro del intervalo de dosis diaria total de 18,5 a 148 mg. Las concentraciones en estado estable de lurasidona se alcanzan en los 7 días siguientes a la instauración de lurasidona.

Farmacocinética en grupos especiales de pacientes

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Personas de edad avanzada
Se han recogido datos limitados en sujetos sanos de ≥ 65 años de edad. Según los datos recogidos, la exposición obtenida fue similar a la de los sujetos de < 65 años. No obstante, cabe esperar un aumento de la exposición de los sujetos de edad avanzada, para aquellos pacientes que tengan insuficiencia renal o hepática.

Insuficiencia hepática
Las concentraciones séricas de lurasidona están aumentadas en los sujetos sanos con insuficiencia hepática Child-Pugh de clase A, B y C con un aumento de la exposición en 1,5, 1,7 y 3 veces, respectivamente.

Insuficiencia renal
Las concentraciones séricas de lurasidona están aumentadas en los sujetos sanos con insuficiencia renal leve, moderada y grave con un aumento de la exposición en 1,5, 1,9 y 2,0 veces, respectivamente. No se ha investigado a los sujetos con ERT (CrCl<15ml/min).

Sexo
No hubo diferencias de importancia clínica entre sexos en la farmacocinética de lurasidona, en un análisis farmacocinético poblacional en pacientes con esquizofrenia.

Raza
No hubo diferencias de importancia clínica en la farmacocinética de lurasidona en un análisis farmacocinético poblacional en pacientes con esquizofrenia. Se observó que los sujetos asiáticos tenían una exposición a lurasidona 1,5 veces mayor que los de raza blanca.

Tabaquismo
Basándose en estudios *in vitro* en los que se utilizaron enzimas hepáticas, lurasidona no es un sustrato de la CYP1A2; en consecuencia, el tabaquismo no debe tener efecto alguno sobre la farmacocinética de lurasidona.

Población pediátrica
La farmacocinética de lurasidona en pacientes pediátricos se evaluó en 47 niños de entre 6 y 12 años y en 234 adolescentes de entre 13 y 17 años. Lurasidona se administró en forma de hidrocloruro de lurasidona durante hasta 42 días, en dosis diarias de 20, 40, 80, 120 mg (6-17 años) o 160 mg (sólo para 10-17 años). No hubo una clara correlación entre la exposición sérica obtenida y la edad o el peso corporal. La farmacocinética de lurasidona en pacientes pediátricos de entre 6 y 17 años fue en general, comparable a la observada en adultos.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad y potencial carcinogénico. Los hallazgos más importantes en los estudios de toxicidad de lurasidona a dosis repetidas fueron cambios endocrinos mediados centralmente originados por elevaciones de la prolactina sérica en ratas, perros y monos. Las concentraciones séricas altas de prolactina halladas en los estudios a dosis repetidas a largo plazo en ratas hembra se asociaron con efectos sobre los huesos, las glándulas suprarrenales y los tejidos reproductivos. En un estudio a dosis repetidas a largo plazo en perros, las concentraciones séricas altas de prolactina se asociaron con efectos sobre los tejidos reproductivos de machos y hembras.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

En ratas, lurasidona no tuvo efecto alguno sobre la reproducción en machos y hembras a dosis orales de 150 y 0,1 mg/kg/día de hidrocloruro de lurasidona, respectivamente, ni sobre el desarrollo embrionario precoz a una dosis oral de 15 mg/kg/día de hidrocloruro de lurasidona.

En un estudio de fertilidad en ratas hembras se produjo una prolongación del ciclo estral y retraso de la copulación con ≥1,5 mg/kg/día de hidrocloruro de lurasidona, mientras que los índices de copulación y fertilidad y el número de cuerpos lúteos, implantaciones y fetos vivos disminuyeron con 150 mg/kg/día de hidrocloruro de lurasidona. Estos efectos se debieron a la hiperprolactinemia consiguiente al tratamiento con lurasidona, que afectaba al ciclo estral y al comportamiento copulatorio, así como al mantenimiento del cuerpo lúteo de las ratas hembra, lo que originaba descensos de la implantación y del número de fetos vivos. Estos efectos relacionados con la prolactina no se consideran relevantes para la reproducción humana.

Una dosis única de 10 mg/kg de hidrocloruro de lurasidona administrada a ratas preñadas originó exposición fetal. En un estudio de búsqueda de intervalo de dosis en ratas preñadas, 150 mg/kg/día de hidrocloruro de lurasidona causaron retraso del crecimiento fetal sin signos de teratogenicidad. Lurasidona no fue teratógena en ratas o conejos con una exposición similar o inferior a la dosis máxima recomendada en humanos (148 mg de lurasidona).

En el estudio definitivo de la toxicidad en ratas jóvenes no se observó un aumento de la sensibilidad de los animales jóvenes a los efectos relacionados con la lurasidona en el peso corporal, el consumo de alimentos y las observaciones clínicas, pero se observaron efectos similares a los de la rata adulta (retrasos del crecimiento y del desarrollo e hiperprolactinemia). La hiperactividad que se evidenció con ≥3 mg/kg/día durante el período posterior al tratamiento también se ha notificado en el caso de otros antagonistas de los receptores D2. Se observó una ligera disminución del peso al nacer y un aumento del peso corporal durante el período posnatal en la descendencia de ratas jóvenes previamente tratadas con ≥30 mg/kg/día. Con un NOAEL de 3 mg/kg/día, las exposiciones de lurasidona y la mayoría de los metabolitos fueron inferiores a las alcanzadas con la dosis clínica recomendada en adolescentes de 13 años o más.

Lurasidona se excretaba en la leche de las ratas durante la lactancia.

Lurasidona no mostró genotoxicidad en una batería de pruebas. En los estudios de carcinogenicidad en ratones y ratas se observaron tumores en la glándula mamaria, en la hipófisis o en ambas que se debían con toda probabilidad al aumento de las concentraciones de prolactina en sangre. Estos hallazgos son frecuentes en roedores tratados con medicamentos antipsicóticos con actividad de bloqueo de los receptores D2 de dopamina y se consideran específicos de los roedores.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Lurasidona TecniGen 18,5 mg comprimidos recubiertos con película EFG
Núcleo del comprimido:
Manitol
Croscarmelosa sódica
Hipromelosa
Estearato de magnesio

Recubrimiento del comprimido:
Hipromelosa
Dióxido de titanio (E171)
Macrogol

Lurasidona TecniGen 37 mg comprimidos recubiertos con película EFG
Núcleo del comprimido:

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Manitol
Croscarmelosa sódica
Hipromelosa
Estearato de magnesio

Recubrimiento del comprimido:
Hipromelosa
Dióxido de titanio (E171)
Macrogol

Lurasidona TecniGen 74 mg comprimidos recubiertos con película EFG
Núcleo del comprimido:
Manitol
Croscarmelosa sódica
Hipromelosa
Estearato de magnesio

Recubrimiento del comprimido
Hipromelosa
Dióxido de titanio (E171)
Macrogol
Óxido de hierro amarillo (E172)
Índigo de carmín (E132)

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

36 meses.

6.4. Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Envases que contienen 28 comprimidos en blísters de OPA/Alu/PVC – Aluminio.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Tecnimede España Industria Farmacéutica, S.A.
Avda. de Bruselas, 13, 3º D.
28108 Alcobendas (Madrid)
España

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

89.405

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Marzo 2024

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Marzo 2024

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) http://www.aemps.gob.es/

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios