



LURADON®

LURASIDONA CLORHIDRATO 20, 40, 60 y 80 mg



Venta bajo receta profesional
MEDICAMENTO CONTROLADO
Industria argentina

Comprimidos recubiertos

COMPOSICIÓN

Cada comprimido recubierto de LURADON® 20 contiene:	
Lurasidona clorhidrato	20 mg
Excipientes	c.s.
Cada comprimido recubierto de LURADON® 40 contiene:	
Lurasidona clorhidrato	40 mg
Excipientes	c.s.
Cada comprimido recubierto de LURADON® 60 contiene:	
Lurasidona clorhidrato	60 mg
Excipientes	c.s.
Cada comprimido recubierto de LURADON® 80 contiene:	
Lurasidona clorhidrato	80 mg
Excipientes	c.s.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Clasificación ATC: N05AE05

ACCIÓN FARMACOLÓGICA

Mecanismo de Acción.

Su eficacia en ciertos casos podría ser mediada a través de una combinación de antagonismo de los receptores dopaminérgicos centrales Tipo 2 (D₂) y serotoninérgicos Tipo 2 (5HT_{2A}). Lurasidona es un antagonista con alta afinidad por los receptores dopaminérgicos D₂ y receptores de 5-hidroxitriptamina (5HT_{1A}, serotoninina 5-HT_{1A} y 5-HT₂). También se une con moderada afinidad a los receptores adrenérgicos α₂, es un agonista parcial de los receptores serotoninérgicos 5-HT_{1A} y un antagonista de los receptores adrenérgicos α₂. Lurasidona exhibe poca o nula afinidad por los receptores histaminérgicos H₁ y muscarínicos M₁.

FARMACOCINÉTICA

La actividad de lurasidona se debe principalmente al fármaco original. La farmacocinética de lurasidona es proporcional a la dosis dentro de un rango posológico diario total de 20 a 160 mg. Las concentraciones en estado de equilibrio dinámico de lurasidona se alcanzan dentro de los 7 días de iniciar el tratamiento. La vida media de eliminación promedio es de 18 (7) horas.

Absorción y distribución. Lurasidona es absorbida y alcanza concentraciones séricas máximas en aproximadamente 1-3 horas. Se estima que se absorbe el 9-19% de una dosis administrada. Después de la administración de 40 mg de lurasidona, el volumen de distribución aparente medio es de 6173 (17,2) L. Su unión a proteínas séricas es aproximadamente del 99%. Los valores medios de C_{max} y AUC aumentan alrededor de 3 y 2 veces respectivamente al administrarse con alimentos en comparación con los niveles en ayunas.

Metabolismo y eliminación. Lurasidona es metabolizada principalmente por la CYP3A4. Las principales vías de biotransformación 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 a dos metabolitos principales no activos (ID-20219 e ID-20220). En base a estudios *in vitro*, lurasidona no es un sustrato de las enzimas CYP1A1, CYP1A2, CYP2A6, CYP4A11, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 o CYP2E1. Debido a que lurasidona no es un sustrato de la CYP1A2, el tabaquismo no afecta la farmacocinética de lurasidona. La eliminación de la dosis administrada es de aproximadamente el 89%, de la cual el 80% se elimina por heces y 9% por orina. Después de la administración de 40 mg de lurasidona, la depuración aparente media es de 3902 (18,0) ml/min.

POSOLÓGIA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Dependiendo del caso, la dosis inicial recomendada de LURADON® es de 40 mg una vez al día. No es necesario ajustar la dosis inicial. Lurasidona ha demostrado ser eficaz en un rango posológico de 40 mg a 160 mg al día. La dosis máxima recomendada es de 160 mg/día.

Para ciertos episodios. La dosis inicial recomendada de LURADON® es de 20 mg administrados una vez al día como monoterapia o como tratamiento adjunto al litio o valproato. No es necesario ajustar la dosis inicial. Lurasidona ha demostrado ser eficaz en un rango posológico de 20 mg a 120 mg al día en monoterapia o como tratamiento adjunto al litio o valproato. La dosis máxima recomendada en monoterapia o como tratamiento adjunto al litio o valproato es de 120 mg/día. La efectividad del tratamiento se estableció en ensayos clínicos durante 6 semanas de duración, en caso de prolongar el tratamiento será evaluado por el médico en cada caso particular. **Instrucciones para la administración.** LURADON® deberá tomarse con alimentos (de por lo menos 350 calorías). La administración con alimentos aumenta considerablemente la absorción de lurasidona. La administración con alimentos aumenta el AUC aproximadamente 2 veces y la C_{max} aproximadamente 3 veces.

Modificaciones posológicas en poblaciones especiales. *Distorsión Renal.* Se recomienda ajustar la dosis en pacientes con disfunción renal moderada (clearance de creatinina: 30 a < 50 ml/min) y severa (clearance de creatinina <30 ml/min). La dosis inicial recomendada es de 20 mg/día. La dosis en estos pacientes no de-



discinesia tardía podría no desaparecer, incluso si deja de tomar LURADON®. La discinesia tardía también puede aparecer después de dejar de tomar LURADON®.

• Niveles altos de azúcar en la sangre (hiperglicemia). Los niveles altos de azúcar en la sangre se pueden dar si Usted tiene diabetes o incluso podría darse si Usted nunca tuvo diabetes. Un nivel demasiado alto de azúcar en sangre puede provocar: • Aparición de ácido en la sangre (cetoacidosis) • Coma • Muerte. Algunas personas tratadas con LURADON® pueden presentar aumento del nivel de azúcar en la sangre. Niveles extremos de azúcar en la sangre pueden provocar coma o la muerte. Si usted tiene diabetes o factores de riesgo para el desarrollo de diabetes (tales como sobrepeso o antecedentes familiares de diabetes), el médico que lo atiende deberá controlar su azúcar en sangre antes de iniciar el tratamiento con LURADON® y durante el mismo. Llame a su médico si presenta alguno de estos síntomas de nivel alto de azúcar en sangre (hiperglicemia) mientras esté tomando LURADON®: • Siente mucha sed • Necesita orinar más de lo habitual • Siente mucho apetito • Se siente débil o cansado • Se siente nauseoso • Se siente confundido o su aliento huele a frutas • Niveles altos de grasa en su sangre (elevados niveles de colesterol y triglicéridos). Algunas personas tratadas con LURADON® pueden presentar altos niveles de grasa en sangre. Usted puede no tener estos síntomas, de manera que su médico podrá decidir controlar su colesterol y triglicéridos durante el tratamiento • Aumento de peso. Se ha informado de aumento de peso en pacientes que toman medicamentos similares a LURADON®, Usted y su médico deberán controlar su peso regularmente. Converse con su médico sobre las formas de controlar su peso, por ej., comer una dieta sana y balanceada, y hacer ejercicio. Aumento de los niveles de prolactina. Su médico podrá indicarle análisis de sangre para controlar sus niveles de prolactina • Recuento bajo de glóbulos blancos • Disminución de la presión arterial (hipotensión ortostática), incluidos vahidos o desmayos provocados por una alteración súbita de la frecuencia cardíaca y presión arterial cuando está sentado o acostado y se levanta muy rápido • Convulsiones • Dificultades para tragar. Aumento de los niveles de prolactina. Su médico podrá indicarle análisis de sangre para controlar sus niveles de prolactina • Recuento bajo de glóbulos blancos • Disminución de la presión arterial (hipotensión ortostática), incluidos vahidos o desmayos provocados por una alteración súbita de la frecuencia cardíaca y presión arterial cuando está sentado o acostado y se levanta muy rápido • Convulsiones • Dificultades para tragar, rigidez muscular, o temblor • Náuseas.

Los efectos adversos más comunes de LURADON® incluyen: • somnolencia o adormecimiento • inquietud y sensación de necesitar moverse continuamente (acatisia) • dificultad para moverse, movimientos lentos, rigidez muscular, o temblor • náuseas.

Los efectos adversos más comunes de LURADON® en adolescentes (13 a 17 años) incluyen: • somnolencia o adormecimiento • náuseas • inquietud y sensación de necesitar moverse continuamente (acatisia) • Vómitos.

Estos no son todos los efectos adversos de LURADON®. Pregunte a su médico para más información. Si experimenta alguno de estos efectos adversos, consulte a su médico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

¿Qué precauciones debo tomar durante el tiempo que utilizo LURADON®?

Durante el tratamiento: • Evite comer pomelo o beber jugo de pomelo mientras tome LURADON® porque pueden afectar la cantidad de LURADON® en la sangre. • No conduzca vehículos, opere maquinaria ni haga actividades peligrosas hasta que no sepa cómo lo afecta LURADON®, puede que su sueño sea afectado. • Evite el calor o la deshidratación. • No realice ejercicios bruscos. • En días calurosos, quédese adentro en un lugar fresco, de ser posible. • No se exponga al sol. No use demasiada ropa o ropa gruesa. • Tome mucha agua. • No beba alcohol mientras está tomando LURADON®. Puede empeorar algunos efectos adversos de LURADON®. Si necesita información adicional consulte a su médico.

Recordatorio

"Este medicamento ha sido prescripto sólo para su problema médico actual. No lo recomiende a otras personas"

¿Cómo debo conservar LURADON®?

Conserve LURADON® a temperatura entre 15 y 30°C, en lugar seco y en su envase original. • No utilice este medicamento después de la fecha de vencimiento que aparece en el envase • Mantenga LURADON® lejos del alcance de los niños

¿Cuáles son las presentaciones de LURADON®?

Envases conteniendo 30 comprimidos recubiertos.

NO DEJE MEDICAMENTOS AL ALCANCE DE LOS NIÑOS



Al Cuidado de la Vida

Gador

Laboratorio Gador S.A. N° 259
La Paz 2257 - Montevideo
Tel. 2401 64 44* - Fax: 2401 18 51
D.T. Quím. Farm. Christian Diaz
Reg. M.S.P. N° 45129, 45130, 45131 y 45132 - Ley 15443

Manejo de la sobredosis. Para asesoramiento consultar con un Centro de Control Toxicológico. No existe un antídoto específico contra lurasidona por lo tanto, en caso de sobredosis, se deben aplicar las correspondientes medidas de apoyo y se debe supervisar y controlar estrechamente al paciente hasta su recuperación. Considerar la posibilidad de sobredosis de múltiples fármacos. Iniciar inmediatamente monitoreo cardiovascular, que deberá incluir un monitoreo electrocardiográfico continuo para descartar la presencia de posibles arritmias. Si se administra un tratamiento antiarrítmico, la disipiramida, la procainamida y la quinidina, en teoría, presentan riesgo de efectos aditivos en la prolongación del intervalo QT cuando se les administra a pacientes con sobredosis aguda de lurasidona. De manera similar, las propiedades alfa-bloqueantes del bretillo podrían ser aditivas a las de lurasidona, asociando una hipotensión problemática. La hipotensión y la insuficiencia circulatoria deben tratarse tomando las medidas apropiadas. No deberá emplearse epinefrina, dopamina ni otros simpaticomiméticos con actividad beta-agonista, debido a que la estimulación beta-adrenérgica puede empeorar la hipotensión en el marco de un bloqueo alfa-adrenérgico inducido por lurasidona. En caso de síntomas extrapiramidales graves, se debe administrar anticolinérgicos. Se debe considerar la posibilidad de realizar un lavado gástrico (después de la intubación si el paciente estuviera inconsciente) y la administración de carbón activado junto con un laxante. La posibilidad de embolamiento, convulsiones o reacción distónica de cabeza y cuello después de una sobredosis puede crear un riesgo de aspiración cuando se induce el vómito.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con el Centro de Toxicología (CIAT) Tel. 1722

PRESENTACIONES

LURADON® 20, 40, 60 y 80, se presenta en envases conteniendo 30 comprimidos recubiertos.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Conservar en su envase original, en lugar seco a temperatura entre 15 y 30° C.

"Este medicamento debe ser usado bajo prescripción médica y no puede repetirse sin nueva receta médica"

"NO DEJE MEDICAMENTOS AL ALCANCE DE LOS NIÑOS"

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

Su médico le ha prescripto LURADON®. Antes de empezar a tomar este medicamento, lea la siguiente información detenidamente. La misma tiene el propósito de guiarlo con respecto al uso seguro de este medicamento. Esta información no reemplaza las indicaciones de su médico. Si usted posee alguna pregunta sobre LURADON®, consulte a su médico.

¿Qué debo comentarle a mi médico antes de tomar LURADON®?
Antes de comenzar a tomar LURADON®, coméntele a su médico sobre sus antecedentes de salud, incluyendo si usted: • o un familiar tiene o ha tenido alguna vez diabetes o alto nivel de azúcar en la sangre. Su médico deberá analizar su azúcar en sangre antes de iniciar el tratamiento con LURADON® y también durante el tratamiento. • tiene o ha tenido altos niveles de grasas en sangre (colesterol total, triglicéridos o colesterol LDL o bajos niveles de colesterol HDL). • tiene o ha tenido bajo o alta presión arterial. • tiene o ha tenido bajos recuentos de glóbulos blancos. • tiene o ha tenido convulsiones (movimientos involuntarios del cuerpo que aparecen repentinamente). • tiene o ha tenido anomalías en los análisis tiroideos. • tiene o ha tenido altos niveles de una hormona llamada prolactina. • tiene o ha tenido problemas del corazón. • tiene o ha tenido problemas del hígado. • tiene o ha tenido problemas del riñón. • tiene o ha tenido alguna otra enfermedad. • está embarazada o planea quedar embarazada. • está amamantando o planea amamantar ("dar el pecho a su bebé"). Coméntele a su médico sobre todos los medicamentos que esté tomando o haya tomado recientemente, incluidos medicamentos de venta bajo receta, de venta libre, suplementos a base de hierbas y vitaminas. LURADON® y otros medicamentos pueden interactuar entre sí provocando serios efectos adversos. LURADON® puede afectar la forma en la que actúan otros medicamentos, y otros medicamentos pueden afectar la forma en la que actúa LURADON®. En particular, coméntele a su médico si está tomando o planea tomar medicamentos para los siguientes problemas de salud: • depresión • presión arterial alta • enfermedad de Parkinson • problemas para dormir • latidos o ritmo cardíaco anormales • epilepsia • inflamación • psicosis (trastorno mental grave que causa ideas y percepciones anormales).

¿Quiénes no deben tomar LURADON®?
No tome LURADON® si Ud. • es alérgico al clorhidrato de lurasidona o a cualquiera de los componentes de LURADON®. • está tomando otros medicamentos llamados inhibidores o inductores de la CYP3A4, incluido ketoconazol, claritromicina, ritonavir, voriconazol, mibefradil, rilampicina, avastinib, hierba de San Juan, fenitoina o carbamazepina. Pregúntele a su médico si no está seguro de estar tomando alguno de estos medicamentos.

Parámetro de Laboratorio	Placebo (N=168)	Lurasidona 20 a 60 mg/día (N=164)	Lurasidona 80 a 120 mg/día (N=167)
Creatinina Sérica Elevada	<1%	2%	4%

En los estudios precomercialización controlados con placebo, de corta duración, como tratamiento adjunto al litio o valproato, la variación media desde los valores basales en la creatinina sérica fue de +0,04 mg/dl para los pacientes tratados con lurasidona en comparación con -0,01 mg/dl para los pacientes que recibieron placebo. Se produjo una variación en la creatinina de normal a alta en el 4,3% (15/360) de los pacientes tratados con lurasidona y en el 1,6% de los que recibieron placebo (5/334).

Variaciones en la creatinina sérica de normal a nivel basal a alta en la evaluación final del estudio

Parámetro de Laboratorio	Placebo (N=334)	Lurasidona 20 a 120 mg/día (N=360)
Creatinina Sérica Elevada	2%	4%

Notificación de sospecha de reacciones adversas: Es importante notificar la sospecha de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación riesgo/beneficio del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Nacional de Farmacovigilancia al siguiente link: http://sistemas.anmat.gov.ar/aplicaciones/fgv_eventos_adversos_nuevo/index.htm y/o al Departamento de Farmacovigilancia de GADOR S.A. vía email a farmacovigilancia@gador.com o telefónicamente al 0800-220-2273.

SOBREDOSIFICACIÓN

En los estudios clínicos precomercialización, se identificó una sobredosis accidental o intencional de lurasidona en un paciente que ingirió una cantidad estimada de 560 mg de lurasidona. Este paciente se recuperó sin secuelas. El paciente reanudó el tratamiento con lurasidona por otros 2 meses.

Otras reacciones adversas observadas durante la evaluación precomercialización de lurasidona. A continuación, se enumeran reacciones adversas reportadas que podrían ser de importancia clínica Si bien las reacciones notificadas se presentaron durante el tratamiento con lurasidona, no necesariamente fueron provocadas por el fármaco. Las reacciones se categorizan por clase de órgano y se listan en orden decreciente de frecuencia según las siguientes definiciones: aquellas que se presentan en por lo menos 1/100 pacientes (frecuentes), aquellas que se presentan en 1/100 a 1/1000 pacientes (poco frecuentes); y aquellas que se presentan en menos de 1/1000 pacientes (raras).

Trastornos de la sangre y del sistema linfático: Poco frecuente: anemia.
Trastornos cardíacos: Frecuente: taquicardia; Poco frecuente: bloqueo AV de 1er grado, angina de pecho, bradicardia.

Trastornos del oído y del laberinto: Poco frecuente: vértigo.

Trastornos oculares: Frecuente: visión borrosa.

Trastornos gastrointestinales: Frecuente: dolor abdominal, diarrea; Poco frecuente: gastritis.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: Rara: muerte súbita.

Exploraciones complementarias: Frecuente: elevación de la creatina fosfoquinasa.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición: Frecuente: disminución del apetito.

Trastornos musculoesqueléticos y del Tejido conjuntivo: Rara: rabdomiolisis.

Trastornos del sistema nervioso: Poco frecuente: accidente cerebrovascular, disartria.

Trastornos Psiquiátricos: Poco frecuente: sueños anormales, ataque de pánico, trastorno del sueño.

Trastornos renales y urinarios: Poco frecuente: disuria; Rara: insuficiencia renal.

Trastornos del aparato reproductor y de la mama: Poco frecuente: amenorrea, dismenorrea; Rara: hipertrofia mamaria, mastalgia, galactorrea, disfunción eréctil.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: Frecuente: erupción cutánea, prurito; Rara: angioedema.

Trastornos vasculares: Frecuente: hipertensión.

Variaciones en los parámetros de laboratorio clínico. *Creatinina sérica.* En los estudios controlados con placebo, de corta duración, en esquizofrenia la variación media desde los valores basales en la creatinina sérica fue de +0,05 mg/dl para los pacientes tratados con lurasidona en comparación con +0,02 mg/dl para los pacientes que recibieron placebo. Se produjo una variación en la creatinina de normal a alta en el 3,0% (43/1453) de los pacientes tratados con lurasidona y en el 1,6% de los que recibieron placebo (1/681). El umbral para el valor elevado de creatinina varió de >0,79 a >1,3 mg/dl, en base a la definición del laboratorio centralizado para cada estudio.

Variaciones en la creatinina sérica de normal a nivel basal a alta en la evaluación final del estudio

Parámetro de Laboratorio	Placebo (N=708)	Lurasidona 20 mg/día (N=71)	Lurasidona 40 mg/día (N=487)	Lurasidona 80 mg/día (N=538)	Lurasidona 120 mg/día (N=291)	Lurasidona 180 mg/día (N=121)
Creatinina Sérica Elevada	2%	1%	2%	2%	5%	7%

En un estudio controlado con placebo, de dosis flexibles y de corta duración en ciertos padecimientos, la variación media desde los valores basales en la creatinina sérica fue de +0,01 mg/dl para los pacientes tratados con lurasidona en comparación con -0,02 mg/dl para los pacientes que recibieron placebo. Se produjo una variación en la creatinina de normal a alta en el 2,8% (9/322) de los pacientes tratados con lurasidona y en el 0,6% de los que recibieron placebo (1/162).

Variaciones en la creatinina sérica de normal a nivel basal a alta en la evaluación final del estudio

Parámetro de Laboratorio	Placebo (N=168)	Lurasidona 20 a 60 mg/día (N=164)	Lurasidona 80 a 120 mg/día (N=167)
Creatinina Sérica Elevada	<1%	2%	4%

En los estudios precomercialización controlados con placebo, de corta duración, como tratamiento adjunto al litio o valproato, la variación media desde los valores basales en la creatinina sérica fue de +0,04 mg/dl para los pacientes tratados con lurasidona en comparación con -0,01 mg/dl para los pacientes que recibieron placebo. Se produjo una variación en la creatinina de normal a alta en el 4,3% (15/360) de los pacientes tratados con lurasidona y en el 1,6% de los que recibieron placebo (5/334).

Variaciones en la creatinina sérica de normal a nivel basal a alta en la evaluación final del estudio

Parámetro de Laboratorio	Placebo (N=334)	Lurasidona 20 a 120 mg/día (N=360)
Creatinina Sérica Elevada	2%	4%

Notificación de sospecha de reacciones adversas: Es importante notificar la sospecha de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación riesgo/beneficio del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Nacional de Farmacovigilancia al siguiente link: http://sistemas.anmat.gov.ar/aplicaciones/fgv_eventos_adversos_nuevo/index.htm y/o al Departamento de Farmacovigilancia de GADOR S.A. vía email a farmacovigilancia@gador.com o telefónicamente al 0800-220-2273.

SOBREDOSIFICACIÓN

En los estudios clínicos precomercialización, se identificó una sobredosis accidental o intencional de lurasidona en un paciente que ingirió una cantidad estimada de 560 mg de lurasidona. Este paciente se recuperó sin secuelas. El paciente reanudó el tratamiento con lurasidona por otros 2 meses.

Reacciones adversas comúnmente observadas. Las reacciones adversas más comunes (incidencia ≥5% en cualquiera de los grupos posológicos, y de por lo menos el doble de la incidencia con placebo en pacientes tratados con lurasidona (20-120 mg/d) fueron acatisia, síntomas extrapiramidales, somnolencia, náuseas, vómitos, diarrea y ansiedad.

Reacciones adversas asociadas con la suspensión del tratamiento. Un total de 6,0% de los pacientes tratados con lurasidona y 5,4% de los que recibieron placebo suspendieron el tratamiento por reacciones adversas. No se presentaron reacciones adversas asociadas con la suspensión en los sujetos tratados con lurasidona que fueron por lo menos del 2% y al menos del doble de la incidencia observada con placebo.

Reacciones adversas que se presentaron con una incidencia del 2% o más en los pacientes tratados con lurasidona. Las reacciones adversas asociadas con el empleo de lurasidona (incidencia del 2% o más y con una incidencia superior al placebo) que se registraron durante el tratamiento de corta duración (de hasta 6 semanas) en pacientes fueron las siguientes:

Trastornos gastrointestinales: náuseas, vómitos, boca seca, diarrea.

Infecciones e infestaciones: nasofaringitis, influenza, infecciones del tracto urinario.

Trastornos musculoesqueléticos: lumbalgia.

Trastornos del SNC: somnolencia (incluye hipersomnia, hipersomnolencia, sedación y somnolencia), acatisia, síntomas extrapiramidales (incluye bradicinesia, rigidez en rueda dentada, babeo, distonía, trastorno extrapiramidal, hipocinesia, rigidez muscular, crisis oculogírgica, distonía oromandibular, parkinsonismo, retraso psicomotor, espasmo de la lengua, torticolis, temblor y trismo)

Trastornos psiquiátricos: ansiedad.

Reacciones adversas relacionadas con la dosis en estudio en monoterapia. Las reacciones adversas que se presentaron con una incidencia superior al 5% en los pacientes tratados con lurasidona en cualquiera de los grupos posológicos y superior a la del placebo en ambos grupos fueron náuseas (10,4%, 17,4%), somnolencia (7,3%, 13,8%), acatisia (7,9%, 10,8%) y síntomas extrapiramidales (4,9%, 9,0%) con lurasidona 20 a 60 mg/día y 80 a 120 mg/día, respectivamente.

Tratamiento adjunto al Litio o Valproato.

Reacciones adversas comúnmente observadas. Las reacciones adversas más comunes (incidencia ≥5% y de por lo menos el doble de la incidencia con placebo) en sujetos tratados con lurasidona (20-120 mg/día) fueron acatisia y somnolencia.

Reacciones adversas asociadas con la suspensión del tratamiento. Un total de 5,8% de los pacientes tratados con lurasidona y 4,8% de los que recibieron placebo suspendieron el tratamiento por reacciones adversas. No se presentaron reacciones adversas asociadas con la suspensión en los sujetos tratados con lurasidona que fueron por lo menos del 2% y al menos del doble de la incidencia observada con placebo.

Reacciones adversas que se presentaron con una incidencia del 2% o más en los pacientes tratados con lurasidona. Las reacciones adversas asociadas con el empleo de lurasidona (incidencia del 2% o más y con una incidencia superior al placebo) que se registraron durante el tratamiento de corta duración (de hasta 6 semanas) en pacientes con depresión bipolar fueron las siguientes:

Trastornos gastrointestinales: náuseas, vómitos.

Trastornos generales: fatiga.

Infecciones e infestaciones: nasofaringitis.

Exploraciones complementarias: aumento de peso.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición: aumento del apetito.

Trastornos del sistema nervioso: síntomas extrapiramidales (incluye bradicinesia, rigidez en rueda dentada, babeo, distonía, trastorno extrapiramidal, hipocinesia, rigidez muscular, crisis oculogírgica, distonía oromandibular, parkinsonismo, retraso psicomotor, espasmo de la lengua, torticolis, temblor y trismo), somnolencia (incluye hipersomnia, hipersomnolencia, sedación y somnolencia), acatisia.

Trastornos psiquiátricos: inquietud.

Síntomas extrapiramidales. En los estudios controlados con placebo de corta duración para los pacientes tratados con lurasidona, la incidencia de eventos informados relacionados con los síntomas extrapiramidales (SEP), excluida la acatisia y la inquietud, fue del 13,5% versus el 5,8% para los pacientes que recibieron placebo. La incidencia de acatisia para los pacientes tratados con lurasidona fue del 12,9% versus 3,0% para los pacientes que recibieron placebo. En estudio controlado con placebo de corta duración, para los pacientes tratados con lurasidona, la incidencia de eventos informados relacionados con SEP, excluida la acatisia y la inquietud, fue del 6,9% versus el 2,4% para los pacientes que recibieron placebo. La incidencia de acatisia para los pacientes tratados con lurasidona fue del 9,4% versus 2,4% para los pacientes que recibieron placebo. En los estudios controlados con placebo de corta duración como tratamiento adjunto al litio o valproato en determinados padecimientos, para los pacientes tratados con lurasidona, la incidencia de SEP, excluida la acatisia y la inquietud, fue del 13,9% versus el 8,7% para los pacientes que recibieron placebo. La incidencia de acatisia para los pacientes tratados con lurasidona fue del 10,8% versus 4,8% para los pacientes que recibieron placebo. •**Distonía.** Efecto de la Clase: En individuos susceptibles pueden presentarse síntomas de diston

berá exceder los 80 mg/día. **Disfunción Hepática.** Se recomienda ajustar la dosis en pacientes con disfunción hepática moderada (Puntaje de Child-Pugh = 7 a 9) y severa (Puntaje de Child-Pugh = 10 a 15). La dosis inicial recomendada es de 20 mg/día. La dosis en los pacientes con disfunción hepática moderada no deberá exceder los 80 mg/día y en los pacientes con disfunción hepática severa no deberá exceder los 40 mg/día.

Modificaciones posológicas por interacciones farmacológicas. **Empleo Concomitante con Inhibidores de la CYP3A4.** LURADON® no deberá coadministrarse con un inhibidor potente de la CYP3A4 (por ej., ketocoazol, claritramino, ritonavir, voriconazol, mibefradil, etc.) Si se está prescribiendo LURADON® y se agrega un inhibidor moderado de la CYP3A4 (ej., diltiazem, atazanavir, eritromicina, fluconazol, verapamilo, etc.) al tratamiento, la dosis de LURADON® deberá reducirse a la mitad de la dosis original. De igual forma, si se está prescribiendo un inhibidor moderado de la CYP3A4 y se agrega LURADON® al tratamiento, la dosis inicial recomendada de LURADON® es de 20 mg/día, y la dosis máxima recomendada de 80 mg/día. Los pacientes que toman LURADON® deberán evitar el consumo de pomelo y jugo de pomelo, dado que éstos pueden inhibir la CYP3A4 y alterar las concentraciones de LURADON® (ver Interacciones Farmacológicas).

Empleo Concomitante con Inductores de la CYP3A4. LURADON® no deberá coadministrarse con un inductor potente de la CYP3A4 (por ej., rifampicina, avasimibe, hierba de San Juan, fenitoína, carbamazepina, etc.) (ver Contraindicaciones e Interacciones Farmacológicas). Si se coadministra LURADON® con un inductor moderado de la CYP3A4, podrá ser necesario aumentar la dosis de LURADON® después del tratamiento crónico (7 días o más) con el inductor de CYP3A4.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad conocida al clorhidrato de lurasidona o a cualquiera de los componentes de la formulación. Se han observado casos de angioedema con administración de ciertos medicamentos. Inhibidores potentes de la CYP3A4 (por ej., ketocoazol, claritramino, ritonavir, voriconazol, mibefradil, etc.) (ver Interacciones Farmacológicas). Inductores potentes de la CYP3A4 (por ej., rifampicina, avasimibe, hierba de San Juan, fenitoína, carbamazepina, etc.) (ver Interacciones Farmacológicas).

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

LURADON® no debe ser utilizado para el tratamiento de pacientes con psicosis relacionada a demencia.

Su uso puede aumentar el riesgo de pensamientos o acciones suicidas.

Aumento de la mortalidad en pacientes ancianos. Los pacientes ancianos tratados con este tipo de fármaco presentan mayor riesgo de mortalidad. Los análisis de 17 estudios controlados con placebo, llevados a cabo en su mayoría en pacientes que tomaban otros fármacos, revelaron un riesgo de mortalidad en los pacientes tratados con el fármaco de 1,6 a 1,7 veces el riesgo de mortalidad en los pacientes que recibieron placebo. Si bien las causas de mortalidad fueron diversas, la mayoría de las muertes parecieron ser de naturaleza cardiovascular (por ej., insuficiencia cardíaca, muerte súbita) o infecciosa (por ej., neumonía).

Reacciones adversas cerebrovasculares, incluidos accidentes cerebrovasculares en pacientes ancianos. En estudios llevados a cabo con risperidona, aripiprazol y olanzapina vs. placebo en sujetos añosos con demencia, se observó una mayor incidencia de reacciones adversas cerebrovasculares (accidentes cerebrovasculares y ataques isquémicos transitorios), incluidos casos fatales, en comparación con los sujetos que recibieron placebo.

Síndrome neuroleptico maligno. Se ha informado de un complejo de síntomas potencialmente fatales denominado síndrome neuroleptico maligno (SNM) asociado con la administración de ciertos medicamentos, incluido lurasidona. Las manifestaciones clínicas del SNM son hipertermia, rigidez muscular, estado mental alterado y evidencia de inestabilidad autonómica (pulso o tensión arterial irregulares, taquicardia, diaforesis y disritmia cardíaca). Otros signos pueden incluir elevación de la creatina fosfoquinasa, mioglobulinuria (rhabdomiólisis) e insuficiencia renal aguda. El manejo del SNM debe incluir: 1) la inmediata suspensión de los fármacos antipsicóticos y de otros fármacos no esenciales para el tratamiento concomitante; 2) supervisión médica y tratamiento sintomático intensivo; 3) tratamiento de cualquier problema de salud grave coexistente para el que existan tratamientos específicos.

No existe consenso general acerca de regímenes de tratamientos farmacológicos específicos para el SNM. Si un paciente necesita tratamiento después de recuperarse del SNM, la posible reanudación del tratamiento farmacológico deberá considerarse cuidadosamente. Si se reanudara el tratamiento, el paciente deberá vigilarse de cerca, ya que se han informado recidivas del SNM.

Discinesia tardía. En los pacientes tratados con ciertos fármacos puede presentarse un síndrome que consiste en movimientos discintónicos, involuntarios y potencialmente irreversibles conocido como discinesia tardía. Se cree que el riesgo de desarrollar discinesia tardía y la probabilidad de que se vuelva irreversible aumenta con la duración del tratamiento y con la dosis acumulada total de los medicamentos antipsicóticos administrados al paciente. Sin embargo, el síndrome puede desarrollarse, aunque con mucha menor frecuencia, después de períodos de tratamiento breves con dosis bajas. No se conoce ningún tratamiento específico para los casos confirmados de discinesia tardía, aunque el síndrome puede remitir, parcial o totalmente, con la suspensión del tratamiento antipsicótico. Sin embargo, el tratamiento por sí mismo puede suprimir (o parcialmente suprimir) los signos y síntomas del síndrome, lo que posiblemente contribuya a enmascarar el proceso subyacente. Se desconoce el efecto de la supresión sintomática sobre la evolución a largo plazo del síndrome. Dadas estas consideraciones, LURADON® debe ser indicado de manera de minimizar el riesgo de aparición de discinesia tardía. En los pacientes que necesitan tratamiento crónico se debe buscar la dosis más baja y la duración más corta de tratamiento que produzcan una respuesta clínica satisfactoria y se debe reevaluar periódicamente la necesidad de continuar con el tratamiento. La suspensión del tratamiento si se presentan signos y síntomas de discinesia tardía en un paciente en tratamiento con lurasidona, aunque algunos pacientes pueden necesitar el tratamiento a pesar de la presencia del síndrome.

Alteraciones metabólicas. Se han asociado alteraciones metabólicas con el uso de la lurasidona que pueden aumentar el riesgo cardiovascular/cerebrovascular. Estos cambios metabólicos incluyen hiperglucemia, dislipidemia y aumento de peso. Si bien todos los fármacos de la clase demostraron provocar algunas alteraciones metabólicas, cada fármaco posee su propio perfil específico de riesgo.

Hiperglucemia y diabetes mellitus. Se ha informado de hiperglucemia, en algunos casos extrema y asociada con osteoclastosis o coma hiperosmolar, en pacientes tratados con este tipo de fármacos. La evaluación de la relación entre el empleo de estos fármacos y las anomalías glucémicas, se ve complicada por la posibilidad de un mayor riesgo de fondo de diabetes mellitus en ciertos pacientes y la creciente incidencia de diabetes mellitus en la población general. Dado estos factores de confusión, no se puede establecer totalmente la relación entre el empleo de antipsicóticos atípicos y los eventos adversos relacionados con la hiperglucemia. Sin embargo,

los estudios epidemiológicos sugieren un mayor riesgo de eventos adversos relacionados con hiperglucemia estadios durante el tratamiento en pacientes tratados con estos fármacos. No se sabe si lurasidona está asociada con este mayor riesgo. Los pacientes con diabetes mellitus confirmada que inician tratamiento con este tipo de fármacos deben ser controlados regularmente para descartar un empeoramiento del control glucémico. Los pacientes con factores de riesgo para la diabetes mellitus (por ej., obesidad, antecedentes familiares de diabetes) que inician tratamiento con este tipo de fármacos deben someterse a pruebas de glucemia en ayunas al comienzo del tratamiento y periódicamente durante el mismo. Todos los pacientes tratados con este tipo de fármacos deben ser controlados para detectar síntomas de hiperglucemia, incluidos poliidpsia, poluria, poliuria y debilidad. Los pacientes que desarrollan síntomas de hiperglucemia durante el tratamiento con este tipo de fármacos deben someterse a controles de glucemia en ayunas. En algunos casos, la hiperglucemia se resolvió con la suspensión del antipsicótico atípico, sin embargo, algunos pacientes necesitaron continuar con el tratamiento anti diabético a pesar de la suspensión del presunto fármaco. En los estudios no controlados de largo plazo, en esquizofrenia (principalmente estudios de extensión abiertos), lurasidona se vio asociada con una variación media en la glucosa de +1,8 mg/dl en la semana 24, +0,8 mg/dl en la semana 36 y +2,3 mg/dl en la semana 52. En un estudio no controlado, abierto, de largo plazo en depresión bipolar, los pacientes que recibieron lurasidona, en monoterapia y en tratamiento adjunto con litio o valproato, registraron una variación media en la glucemia de +1,2 mg/dl y +1,7 mg/dl respectivamente en la semana 44.

Dislipidemia. Se observaron alteraciones indeseables en los lípidos en pacientes tratados con antipsicóticos atípicos. En los estudios no controlados de largo plazo, en esquizofrenia (principalmente estudios de extensión abiertos), lurasidona estuvo asociada con una variación media en el colesterol total y triglicéridos de -3,8 y -15,1 mg/dl en la semana 24, -3,1 y -4,8 mg/dl en la semana 36 y-2,5 y -6,9 mg/dl en la semana 52, respectivamente. En un estudio no controlado, abierto, de largo plazo en depresión bipolar, los pacientes que recibieron lurasidona en monoterapia, registraron una variación media en el colesterol total y triglicéridos de -0,5 y -1,0 mg/dl en la semana 24, respectivamente. En un estudio no controlado, abierto, de largo plazo en depresión bipolar, los pacientes que recibieron lurasidona como tratamiento adjunto al litio o valproato, registraron una variación media en el colesterol total y triglicéridos de -0,9 y +5,3 mg/dl en la semana 24, respectivamente.

Aumento de peso. Se observó aumento de peso con el empleo de este tipo de fármacos. Se recomienda monitoreo clínico del peso. Los datos combinados de los estudios controlados con placebo de corta duración, indican que el aumento de peso medio fue de +0,43 kg para los pacientes tratados con lurasidona en comparación con -0,02 kg para los pacientes que recibieron placebo. La proporción de pacientes con ≥7% de aumento en el peso corporal (al momento de evaluación) fue del 4,6% para los pacientes tratados con lurasidona versus 3,3% para los pacientes que recibieron placebo. En los estudios no controlados de largo plazo (principalmente estudios de extensión abiertos), lurasidona estuvo asociada con una variación ponderal media de -0,69 kg en la semana 24, -0,59 kg en la semana 36 y -0,73 kg en la semana 52. En un estudio controlado con placebo de dosis flexibles y de corta duración como monoterapia en depresión bipolar, el aumento ponderal medio fue de +0,29 kg para los pacientes tratados con lurasidona en comparación con -0,04 kg para los pacientes que recibieron placebo. La proporción de pacientes con ≥7% de aumento en el peso corporal (al momento de evaluación) fue del 2,4% de los pacientes tratados con lurasidona versus 0,7% de los pacientes que recibieron placebo. En un estudio no controlado, abierto, de largo plazo en depresión bipolar, los pacientes que recibieron lurasidona en monoterapia, registraron una variación ponderal media de +0,02 kg en la semana 24. En estudios controlados con placebo de dosis flexibles y de corta duración como tratamiento adjunto al litio o valproato, los pacientes que recibieron lurasidona presentaron un aumento ponderal medio de +0,11 kg para los pacientes tratados con lurasidona en comparación con +0,16 kg para los pacientes que recibieron placebo. La proporción de pacientes con ≥7% de aumento en el peso corporal (al momento de evaluación) fue del 3,1% de los pacientes tratados con lurasidona versus 0,3% de los pacientes que recibieron placebo. En un estudio no controlado, abierto, de largo plazo en depresión bipolar, los pacientes que recibieron lurasidona como tratamiento adjunto al litio o valproato, registraron una variación ponderal media de +1,28 kg en la semana 24.

Hiperprolactinemia. Como sucede con otros agentes que antagonizan los receptores dopaminérgicos D₂, lurasidona eleva los niveles de prolactina. También se ha informado de galactorrea, amenorrea, ginecomastia e impotencia en pacientes tratados con compuestos que elevan la prolactina. Cuando la hiperprolactinemia sostenida se asocia con hipogonadismo puede conducir a una menor densidad ósea tanto en hombres como en mujeres. Experimentos en cultivos tisulares indican que aproximadamente un tercio de los carcinomas de mama humanos son prolactino-dependientes *in vitro*, un factor de potencial importancia si se considera la prescripción de estos fármacos a pacientes con cáncer de mama detectado previamente. En los estudios controlados con placebo a corto plazo en esquizofrenia, la mediana de la variación desde el valor basal hasta el momento de evaluación en los niveles de prolactina para los pacientes tratados con lurasidona fue de +0,4 mg/ml y de -1,9 ng/ml en los pacientes que recibieron placebo. La mediana de la variación desde el valor basal hasta el momento de evaluación para los varones fue de +0,5 ng/ml y para las mujeres de -0,2 ng/ml. La proporción de pacientes con elevaciones de la prolactina ≥5 veces el límite superior del rango normal (LSN) fue del 2,8% para los pacientes tratados con lurasidona versus el 1,0% para los pacientes que recibieron placebo. La proporción de pacientes mujeres con elevaciones de la prolactina ≥5 veces el LSN fue del 5,7% para las pacientes tratadas con lurasidona versus el 2,0% para las pacientes que recibieron placebo. La proporción de pacientes varones con elevaciones de la prolactina ≥5 veces el LSN fue del 1,6% versus el 0,6% de los pacientes que recibieron placebo. En los estudios no controlados de largo plazo en esquizofrenia (principalmente estudios de extensión abiertos), lurasidona fue asociada con una mediana de variación en la prolactina de 0,9 ng/ml en la semana 24, -5,3 ng/ml en la semana 36 y -2,2 ng/ml en la semana 52. La mediana de variación desde el valor basal hasta el momento de evaluación en los niveles de prolactina en un estudio de dosis flexibles controlado con placebo de corta duración en depresión bipolar como monoterapia fue de +1,7 ng/ml y +3,5 ng/ml con 20 a 60 mg/día y 80 a 120 mg/día de lurasidona, respectivamente, en comparación con +0,3 ng/ml con placebo. La mediana de la variación desde el valor basal hasta el momento de evaluación en los hombres fue de +1,5 ng/ml y en las mujeres de +3,1 ng/ml. La proporción de pacientes con elevaciones de la prolactina ≥5 veces el límite superior del rango normal (LSN) fue del 0,4% para los pacientes tratados con lurasidona versus el 0,0% para los pacientes que recibieron placebo. La proporción de pacientes mujeres con elevaciones de la prolactina ≥5 veces el LSN fue del 0,6% para las pacientes tratadas con lurasidona versus el 0% para las pacientes que recibieron placebo; en los varones fue del 0,0% en ambos grupos. En un estudio abierto no controlado a largo plazo en depresión bipolar, los pacientes tratados con lurasidona en monoterapia, registraron una mediana de variación en la prolactina de -1,15 ng/ml en la semana 24. La mediana de la variación desde el valor basal hasta el momento de evaluación en los niveles de prolactina en los estudios de dosis flexibles controlados con placebo de corta duración en depre-

sión bipolar como tratamiento adjunto al litio o valproato, fue de +2,8 ng/ml con 20 a 120 mg/día de lurasidona en comparación con 0,0 ng/ml con placebo. La mediana de la variación desde el valor basal hasta el momento de evaluación en los hombres fue de +2,4 ng/ml y en las mujeres de +3,2 ng/ml. La proporción de pacientes con elevaciones de la prolactina ≥5 veces el límite superior del rango normal (LSN) fue, tanto para los pacientes tratados con lurasidona o con placebo, del 0,0%. En un estudio abierto no controlado de largo plazo en depresión bipolar, los pacientes tratados con lurasidona como tratamiento adjunto al litio o valproato, registraron una mediana de variación en la prolactina de -2,9 ng/ml en la semana 24.

Leucopenia, neutropenia y agranulocitosis. Se han informado eventos de leucopenia/neutropenia durante el tratamiento con agentes antipsicóticos, incluyendo casos de agranulocitosis (algunos fatales) con otros agentes de la clase. Los posibles factores de riesgo de leucopenia/neutropenia incluyen bajo recuento de leucocitos antes del tratamiento y antecedentes de leucopenia/neutropenia inducida por fármacos. Los pacientes con estos antecedentes deben someterse a hemogramas completos con regularidad durante los primeros meses de tratamiento, y LURADON® debe suspenderse ante la primera señal de disminución de los glóbulos blancos en ausencia de otros factores causales. Los pacientes con neutropenia deben ser controlados cuidadosamente por fiebre u otros síntomas o signos de infección y tratados inmediatamente si se presentan estos síntomas o signos. En los pacientes con neutropenia severa (recuento absoluto de neutrófilos <1.000/mm³) se debe suspender el tratamiento con LURADON® y controlar el recuento de glóbulos blancos hasta su recuperación.

Hipotensión ortostática y síncope. Lurasidona puede provocar hipotensión ortostática y síncope, quizás debido a su actividad antagonista α1-adrenérgica. Las reacciones adversas asociadas pueden incluir mareos, vahídos, taquicardia y bradicardia. Generalmente, estos riesgos son mayores al comienzo del tratamiento y durante el escalonamiento de la dosis. Los pacientes que presentan mayor riesgo de estas reacciones adversas incluyen pacientes con deshidratación, hipovolemia, tratamiento con medicamento antihipertensivo, antecedentes de enfermedades cardiovasculares (por ej., insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio, isquemia, o anomalías de la conducción), antecedentes de enfermedad cerebrovascular, así como también pacientes no tratados anteriormente con antipsicóticos. En tales pacientes, considerar el empleo de una dosis inicial más baja y una titulación más lenta, y controlar los signos vitales ortostáticos. La hipotensión ortostática, según evaluación mediante la determinación de los signos vitales, se definió por los siguientes cambios: disminución ≥20 mmHg de la tensión arterial sistólica y aumento ≥10 lpm del pulso desde la posición sentada a parada o estúpida a parada. La incidencia de hipotensión ortostática y de síncope informados como eventos adversos en los estudios a corto plazo controlados con placebo en esquizofrenia fue: hipotensión ortostática 0,3% con lurasidona y 0,1% con placebo; y síncope 0,1% con lurasidona y 0% con placebo. En un estudio controlado con placebo, de dosis flexibles y de corta duración en depresión bipolar, en monoterapia y en tratamiento adjunto al litio o valproato, no se informaron eventos de hipotensión ortostática y síncope.

Convulsiones. Como sucede con otros antipsicóticos, LURADON® debe utilizarse con precaución en pacientes con antecedentes de convulsiones o con afecciones que disminuyen el umbral convulsivo, por ejemplo, demencia de Alzheimer. Las afecciones que reducen el umbral convulsivo pueden ser más prevalentes en pacientes de 65 o más años de edad. En los estudios controlados con placebo, de corta duración, en esquizofrenia, se presentaron convulsiones en el 0,1% de los pacientes tratados con lurasidona en comparación con el 0,1% de los que recibieron placebo. En los estudios controlados con placebo, de corta duración en depresión bipolar, en monoterapia o en tratamiento adjunto al litio o valproato, ningún paciente presentó convulsiones.

Probabilidad de distorsión cognitiva y motora. Como ocurre con otros antipsicóticos, lurasidona puede alterar el juicio, el pensamiento o las habilidades motoras. Advertir a los pacientes sobre la operación de maquinaria peligrosa, incluida la conducción de vehículos, hasta que no estén razonablemente seguros de que no se vean afectados por el tratamiento con LURADON®. En los estudios clínicos con lurasidona, la somnolencia incluyó: hipersomnia, hipersomnolencia, sedación y somnolencia. En los estudios controlados con placebo de corta duración en esquizofrenia, se informó de somnolencia en el 17,0% de los pacientes tratados con lurasidona en comparación con el 7,1% de los pacientes que recibieron placebo. En el estudio controlado con placebo, de dosis flexibles y de corta duración en depresión bipolar en monoterapia, se informó de somnolencia en el 7,3% y 13,8% de los pacientes tratados con lurasidona 20 a 60 mg y 80 a 120 mg, respectivamente, en comparación con el 6,5% de los pacientes que recibieron placebo. En los estudios controlados con placebo, de dosis flexibles y de corta duración como tratamiento adjunto al litio o valproato en depresión bipolar, la somnolencia se informó en el 11,4% de los pacientes tratados con lurasidona en comparación con el 5,1% de los pacientes que recibieron placebo.

Alteración de la regulación de la temperatura corporal. Se ha atribuido a los antipsicóticos la capacidad de alterar la habilidad del organismo para reducir la temperatura corporal central. Se recomienda precaución al prescribir lurasidona a pacientes que estén sometidos a condiciones que puedan aumentar la temperatura corporal, como el ejercicio vigoroso, la exposición al calor extremo, el tratamiento concomitante con anticolinérgicos o la deshidratación.

Suicidio. La posibilidad de un intento de suicidio es inherente a ciertas patologías y el tratamiento con medicación debe ser acompañado por una estrecha supervisión de los pacientes de alto riesgo. Los médicos deberán prescribir la menor cantidad de comprimidos de LURADON® compatible con el buen manejo del paciente para reducir el riesgo de sobredosis. En los estudios a corto plazo, controlados con placebo, en otros casos, la incidencia de ideas suicidas surgidas durante el tratamiento fue del 0,4% para los pacientes tratados con lurasidona versus el 0,8% para los pacientes que recibieron placebo. No se informaron intentos de suicidio o suicidios exitosos en estos estudios. En un estudio a corto plazo, controlado con placebo, de dosis flexibles, en depresión bipolar en monoterapia, la incidencia de ideas suicidas surgidas durante el tratamiento fue del 0,0% con lurasidona versus el 0,0% con placebo. No se informaron intentos de suicidio o suicidios exitosos en estos estudios. En los estudios controlados con placebo, de dosis flexibles y de corta duración como tratamiento adjunto al litio o valproato en depresión bipolar, la incidencia de ideas suicidas surgidas durante el tratamiento fue del 1,1% con lurasidona versus el 0,3% con placebo. No se informaron intentos de suicidio o suicidios exitosos en estos estudios.

Pensamiento y comportamientos suicidas en adolescentes y adultos jóvenes. Los pacientes con ciertas patologías, tanto adultos como pediátricos, pueden presentar empeoramiento de su condición y/o ideación y comportamiento suicida o cambios inusuales de conducta, estén o no tomando antidepresivos, y este riesgo puede persistir hasta que ocurra una remisión significativa. El suicidio es un riesgo conocido de ciertos padecimientos, y estos trastornos por sí solos son los pronosticadores más fuertes del suicidio. Sin embargo, persiste la preocupación de que los antidepresivos pueden desempeñar un papel en la inducción

del empeoramiento de la depresión y la aparición de ideas y comportamientos suicidas en ciertos pacientes durante las fases tempranas del tratamiento. Los análisis combinados de los estudios controlados con placebo de corta duración con agentes antidepresivos (ISRS y otros) revelaron que estos agentes aumentan el riesgo de pensamiento y comportamiento suicida en niños, adolescentes y adultos jóvenes (edades 18-24 años) con determinadas patologías. Los estudios a corto plazo no revelaron un incremento en el riesgo de ideas y comportamientos suicidas con los antidepresivos versus placebo en adultos de más de 24 años de edad, se registró una reducción con los antidepresivos en comparación con el placebo en adultos de 65 o más años de edad. Los análisis combinados de los estudios controlados con placebo en niños y adolescentes con otros trastornos incluyeron un total de 24 estudios de corta duración de 9 fármacos antidepresivos en más de 4400 pacientes. Los análisis combinados de los estudios controlados con placebo en adultos con otros trastornos incluyeron un total de 295 estudios de corta duración (mediana de duración de 2 meses) de 11 antidepresivos en más de 77.000 pacientes. Se registró una variación considerable en el riesgo de ideas y comportamientos suicidas entre los fármacos, pero una tendencia creciente en los pacientes, más jóvenes con casi todos los fármacos estudiados. Hubo diferencias en el riesgo absoluto de ideas y comportamientos suicidas a través de las diferentes indicaciones, siendo la incidencia mayor en TDM. Sin embargo, el riesgo de diferencias (fármaco vs. placebo) fue relativamente estable dentro de los estratos etarios y en las diferentes indicaciones. No se registraron suicidios en ninguno de los estos pediátricos. Hubo suicidios en los estudios en adultos, pero su cantidad no fue suficiente como para llegar a una conclusión acerca del efecto del fármaco sobre el suicidio.

No se sabe si el riesgo de ideas y comportamientos suicidas se extiende al empleo a largo plazo, es decir, más de varios meses. Sin embargo, existe una considerable cantidad de datos derivados de estudios de mantenimiento controlados con placebo en adultos con cierta patología que demuestran que el empleo de antidepresivos puede retrasar la recidiva de su condición. Todos los pacientes tratados con antidepresivos por cualquier indicación deberán ser controlados adecuadamente y vigilados de cerca para detectar cualquier posible empeoramiento clínico, ideas y comportamientos suicidas y cambios inusuales en el comportamiento, especialmente durante los primeros meses de un curso de tratamiento, o al momento de modificar la dosis, ya sea para aumentarla o reducirla. Los familiares y cuidadores de los pacientes tratados con antidepresivos para ciertos trastornos,deberán ser alertados acerca de la necesidad de vigilar a los pacientes para detectar la posible aparición de agitación, irritabilidad, cambios inusuales en el comportamiento, y los otros síntomas descriptos anteriormente, así como la emergencia de pensamientos y comportamientos suicidas, y de notificar tales síntomas inmediatamente a los profesionales de la salud. Dicha vigilancia deberá incluir la observación diaria por parte de familiares y cuidadores. Las recetas de LURADON® deben emitirse por la menor cantidad de cápsulas compatible con el buen manejo del paciente, para reducir el riesgo de sobredosis.

Activación de la manía/hipomanía. En los estudios en depresión bipolar como monoterapia y tratamiento adjunto al litio o valproato, menos del 1% de los sujetos en los grupos de lurasidona y placebo desarrolló episodios maníacos o hipomaníacos.Vigilar a los pacientes para detectar la posible aparición de tales episodios.

Disfagia. La dismotilidad esofágica y la aspiración han sido asociados con el empleo de fármacos antipsicóticos. La neumonía por aspiración es una causa frecuente de morbimortalidad en pacientes ancianos, en particular pacientes con demencia de Alzheimer avanzada. LURADON® y otros agentes antipsicóticos deberán emplearse con precaución en pacientes con riesgo de neumonía por aspiración.

Reacciones adversas neurológicas en pacientes con enfermedad de parkinson o demencia con cuerpos de inclusión de la manía/hipomanía. En los estudios en depresión bipolar como monoterapia y tratamiento adjunto al litio o valproato, menos del 1% de los sujetos en los grupos de lurasidona y placebo desarrolló episodios maníacos o hipomaníacos.Vigilar a los pacientes para detectar la posible aparición de tales episodios.

Alteraciones electrocardiográficas. En los estudios controlados con placebo de corta duración en esquizofrenia y depresión bipolar, no se informaron prolongaciones de los intervalos QT posbasales que excedieron los 500 ms en los pacientes tratados con lurasidona o placebo.

Carcinogénesis, mutagénesis, daño a la fertilidad. Carcinogénesis. Lurasidona aumentó la incidencia de tumores mamarios malignos y adenomas hipofisarios en ratas hembra que recibieron por vía oral 30, 100, 300 ó 650 mg/kg/día. La dosis más baja produjo niveles plasmáticos (AUC) casi iguales a los registrados en seres humanos tratados con la MRHD (mitad de la dosis máxima recomendada para seres humanos) de 160 mg/día. No se observó aumento de los tumores en las ratas macho que recibieron hasta la dosis más alta investigada, que obtuvo niveles plasmáticos (AUC) 14 veces los obtenidos en seres humanos que recibieron la MRHD. Lurasidona aumentó la incidencia de carcinomas mamarios en ratas hembra que recibieron 12 y 36 mg/kg/día por vía oral: la dosis más baja; la dosis sin efecto que produjo niveles plasmáticos (AUC) 0,4 veces los observados en seres humanos que recibieron la MRHD fue de 3 mg/kg/día. No se registró incremento en los tumores en las ratas macho que recibieron hasta la dosis más alta estudiada, que produjo niveles plasmáticos (AUC) 6 veces los registrados en seres humanos tratados con la MRHD. Se observaron alteraciones de tipo proliferativo y/o neoplásico en las glándulas mamarias e hipofisarias de reodores después de la administración crónica de agentes antipsicóticos y se consideran mediadas por la prolactina. Se desconoce la significación para los seres humanos de esta mayor incidencia de tumores mamarios e hipofisarios mediados por la prolactina en los roedores.

Mutagénesis. Lurasidona no provocó mutación o aberración cromosómica cuando se lo investigó *in vitro* e *in vivo*. Lurasidona resultó negativa en la prueba de mutación génica de Ames, células de pulmón de Hamster Chino (CHL), por sus siglas en inglés) y en el ensayo de mutación en células ósea de ratones *in vivo* hasta 2000 mg/kg (61 veces la MRHD de 160 mg/día en base a mg/m² de superficie corporal). **Daño a la fertilidad.** Se observaron irregularidades en el ciclo estral de ratas a las que se les administró lurasidona en dosis de 1,5, 15 y 150 mg/kg/día por vía oral durante 15 días consecutivos antes del apareamiento, durante el periodo de apareamiento y hasta el día 7 de preñez. La dosis sin efecto es de 0,1 mg/kg, o aproximadamente 0,006 veces la MRHD de 160 mg/día en base al área de superficie corporal. La fertilidad se redujo únicamente con la dosis más alta, que fue reversible después de un período sin medicación de 14 días. La dosis sin efecto sobre la fertilidad fue de 15 mg/kg, o aproximadamente la misma que la MRHD en base a la superficie corporal. Lurasidona redujo la fertilidad de ratas macho tratadas oralmente durante 64 días consecutivos antes del apareamiento y durante el periodo de apareamiento con dosis de hasta 150 mg/kg/día (9 veces la MRHD en base a mg/m² de superficie corporal).

Poblaciones especiales. **Embarazo.** No se llevaron a cabo estudios embrionarios y bien controlados con lurasidona en mujeres embarazadas. Los neonatos expuestos a este tipo de fármacos durante el tercer trimestre del embarazo presentan riesgo de síntomas extrapiramidales y/o de abstinencia después del parto. Se han

informado casos de agitación, hipertonia, hipotonia, temblor, somnolencia, dificultad respiratoria y trastornos de la alimentación en estos neonatos. Estas complicaciones han variado en severidad; si bien en algunos casos los síntomas fueron autolimitados, en otros casos los neonatos necesitaron ser atendidos en la unidad de cuidados intensivos y hospitalización prolongada. LURADON® no debería utilizarse durante el embarazo a menos que el beneficio potencial justifique los posibles riesgos para el feto. **•Lactancia.** Lurasidona se excretó en la leche de las ratas durante la lactancia. No se sabe si lurasidona o sus metabolitos se excretan en la leche materna. Debido a su potencial de reacciones adversas serias en los lactantes, se deberá decidir si suspender la lactancia o el fármaco cuando se requiere la suspensión de la medicación para la madre. **•Empleo en Pediatría.** No se ha establecido la seguridad y la eficacia del fármaco en pacientes pediátricos. **•Empleo en Ancianos.** Los estudios clínicos llevados a cabo con lurasidona no incluyeron una cantidad suficiente de pacientes ≥65 años de edad como para determinar si responden de manera diferente a los pacientes más jóvenes. En los pacientes ancianos con psicosis (65 a 85 años), las concentraciones de lurasidona (20 mg/día) fueron similares a las de los sujetos jóvenes. Se desconoce si es necesario ajustar la dosis sólo en base a la edad. Los pacientes de edad avanzada con psicosis asociada a demencia tratados con lurasidona presentan mayor riesgo de mortalidad en comparación con el placebo. Lurasidona no está aprobada para el tratamiento de pacientes con psicosis asociada a demencia.

Abuso y dependencia de sustancias. Lurasidona no fue sistemáticamente estudiada en seres humanos respecto de su potencial de abuso o dependencia física o de su capacidad de incluir tolerancia. Si bien los estudios clínicos con lurasidona no revelaron ninguna tendencia hacia un comportamiento de búsqueda de droga, estas observaciones no fueron sistemáticas y no es posible predecir el uso indebido o ilícito que se le pueda dar a los fármacos con actividad a nivel del SNC una vez comercializados. Los pacientes deberán ser cuidadosamente evaluados para detectar cualquier antecedente de abuso de sustancias y vigilados de cerca por síntomas de mal uso o abuso de LURADON® (por ej., desarrollo de tolerancia, conducta de búsqueda de droga, aumento de la dosis).

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

Probabilidad de que otros fármacos afecten a LURADON®. Lurasidona es metabolizada principalmente por la CYP3A4. LURADON® no deberá emplearse en forma concomitante con inhibidores potentes de la CYP3A4 (por ej., ketocoazol, claritramino, ritonavir, voriconazol, mibefradil, etc.) o fuertes inductores de la CYP3A4 (ej., rifampicina, avasimibe, hierba de San Juan, fenitoína, carbamazepina, etc.) (ver Contraindicaciones). La dosis de LURADON® deberá reducirse a la mitad de la dosis original cuando se emplee en forma concomitante con inhibidores moderados de la CYP3A4 (ej., diltiazem, atazanavir, eritromicina, fluconazol, verapamilo, etc.). Cuando LURADON® se emplee en forma concomitante con un inductor moderado de la CYP3A4, podrá ser necesario aumentar la dosis de LURADON® (ver Psicología y Forma de Administración).

Litio. No es necesario ajustar la dosis de LURADON® cuando se lo emplea en forma concomitante con litio.

Valproato. No es necesario ajustar la dosis de LURADON® cuando se lo emplea en forma concomitante con valproato. En base a los datos farmacocinéticos derivados de los estudios en depresión bipolar, los niveles de valproato no se vieron afectados por la lurasidona, y las concentraciones de lurasidona no se vieron afectadas por el valproato.

Jugo de pomelo. Los pacientes que toman LURADON® deberán evitar el consumo de pomelo y jugo de pomelo, dado que éstos pueden inhibir la CYP3A4 y alterar las concentraciones de lurasidona (ver Psicología y Forma de Administración). **Probabilidad de que LURADON® afecte otros fármacos.** No se necesita ajustar la dosis del litio, sustratos de gp-P, CYP3A4 o del valproato cuando se coadministran con LURADON®.

REACCIONES ADVERSAS

Las siguientes reacciones adversas se describen en mayor detalle en la sección de Advertencias y Precauciones del prospecto: **•** Aumento de la Mortalidad en Pacientes Ancianos **•** Suicidio, pensamientos y comportamientos Suicidas **•** Reacciones Adversas Cerebrovasculares, Incluidos Accidentes Cerebrovasculares en pacientes Ancianos con Psicosis Asociada a Demencia **•** Síndrome Neuroleptico Maligno **•** Discinesia tardía **•** Alteraciones Metabólicas (Hiperglucemia y Diabetes Mellitus, Dislipidemia y Aumento de Peso) **•** Hiperprolactinemia **•** Leucopenia, Neutropenia y Agranulocitosis **•** Hipotensión Ortostática y Síncope **•** Convulsiones **•** Probabilidad de Distorsión Cognitiva y Motora **•** Alteración de la Regulación de la Temperatura Corporal **•** Activación de la manía/ Hipomanía **•** Disfagia **•** Reacciones Adversas Neurológicas en Pacientes con enfermedad de Parkinson o demencia con Cuerpos de Lewy

Experiencia derivada de estudios clínicos. Reacciones adversas comúnmente observadas. Las reacciones adversas más comunes (incidencia ≥5% y de por lo menos el doble de la incidencia con placebo) en pacientes tratados con lurasidona (20-160 mg/d) fueron somnolencia, acatisia, síntomas extrapiramidales y náuseas.

Reacciones adversas asociadas con la suspensión del tratamiento. Un total de 9,5% de los pacientes tratados con lurasidona y 9,3% de los que recibieron placebo suspendieron el tratamiento por reacciones adversas. No se presentaron reacciones adversas asociadas con la suspensión en los sujetos tratados con lurasidona que fueron por lo menos el 2% al momento del inicio de la incidencia observada con placebo.

Reacciones adversas que se presentaron con una incidencia del 2% o más en los pacientes tratados con lurasidona. Las reacciones adversas asociadas con el empleo de lurasidona (incidencia del 2% o más, y con una incidencia superior al placebo) que se registraron durante el tratamiento de corta duración (de hasta 6 semanas) en pacientes con esquizofrenia fueron las siguientes:

Trastornos gastrointestinales: náuseas, vómitos, dispepsia, hipersecreción salival. **Trastornos musculoesqueléticos:** lumbalgia. **Trastornos del sistema nervioso central:** somnolencia, sedación y somnolencia, acatisia, síntomas extrapiramidales (incluye bradicinesia, rigidez en rueda dentada, babeo, distonia, trastorno extrapiramidal, hipocinesia, rigidez muscular, crisis oculogíra, distonía oromandibular, parkinsonismo, retraso psicomotor, espasmo de la lengua, tortícolis, temblor y trismo), mareos. **Trastornos psiquiátricos:** insomnio, agitación, ansiedad, inquietud.

Reacciones adversas relacionadas con la dosis. La acatisia y los síntomas extrapiramidales estuvieron relacionados con la dosis. La frecuencia de la acatisia aumentó con la dosis de hasta 120 mg/día de lurasidona (5,6% con 20 mg, 10,3% con 80 mg y 22,0% con 120 mg). La acatisia fue informada por el 7,4% de los pacientes tratados con 160 mg/día.

Se presentó acatisia en el 3,0% de los sujetos que recibieron placebo. La frecuencia de síntomas extrapiramidales aumentó con la dosis de hasta 120 mg/día de lurasidona (5,6% con 20 mg, 11,5% con 40 mg, 11,9% con 80 mg y 22,0% con 120 mg).