



"2017 - AÑO DE LAS ENERGÍAS RENOVABLES"

*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

DISPOSICIÓN N° **9106**

BUENOS AIRES,

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-004342-1712 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma GADOR S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada LURADON 20 - 40 - 60 - 80 - 120 / LURASIDONA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDO RECUBIERTO, LURASIDONA 20 mg - 40 mg - 60 mg - 80 mg - 120 mg, aprobada por Certificado N° 58.034.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96 y Circular N° 4/13.

Que por Disposición A.N.M.A.T. N° 680/13 se adoptó el SISTEMA DE GESTION ELECTRONICA CON FIRMA DIGITAL para el trámite de SOLICITUD DE INSCRIPCION EN EL REGISTRO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM) encuadrada en el Artículo 3° del



*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

"2017 - AÑO DE LAS ENERGÍAS RENOVABLES"

DISPOSICIÓN Nº **9 106**

Decreto Nº 150/92 (t.o. 1993) para ingredientes activos (IFA'S) de origen sintético y semisintético, otorgándose certificados firmados digitalmente.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto Nº 1490/92 y Decreto Nº 101 de fecha 16 de Diciembre de 2015.

Por ello:

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase a la firma GADOR S.A., propietaria de la Especialidad Medicinal denominada LURADON 20 - 40 - 60 - 80 - 120 / LURASIDONA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDO RECUBIERTO, LURASIDONA 20 mg - 40 mg - 60 mg - 80 mg - 120 mg, los nuevos proyectos de prospectos de fojas 315 a 350, 359 a 394 y 403 a 438 y la información para el paciente de fojas 351 a 358, 395 a 402 y 439 a 446, desglosando de fojas 315 a 350 y 351 a 358.



"2017 - AÑO DE LAS ENERGÍAS RENOVABLES"

*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

DISPOSICIÓN N° **9 1 0 6**

ARTICULO 2º. - Extiéndase por la Dirección de Gestión de Información Técnica, el Certificado actualizado N° 58.034, consignando lo autorizado por el artículos precedentes, cancelándose la versión anterior.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de copia autenticada de la presente Disposición. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-004342-17-2

DISPOSICIÓN N°

9 1 0 6

Jfs

Dr. CARLOS CHIALE
Administrador Nacional
A.N.M.A.T.

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

9106



LURADON® 20, 40, 60, 80 y 120

31 JUL 2017

LURASIDONA CLORHIDRATO 20, 40, 60, 80 y 120 mg

Comprimidos Recubiertos

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina


COMPOSICION

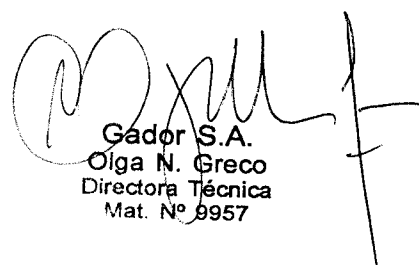
Cada comprimido recubierto contiene:

Lurasidona clorhidrato	20	40	60	80	120	mg
Manitol	33	66	99	132	175.8	mg
Almidón parcialmente pregelatinizado.....	20	40	60	80	120	mg
Hidroxipropilmetilcelulosa.....	2	4	6	8	15	mg
Sílica coloidal anhidra	0.2	0.4	0.6	0.8	24	mg
Croscaramelosa sódica	3.2	6.4	9.6	12.8	19.2	mg
Estearato de magnesio	1.6	3.2	4.8	6.4	6	mg
Opadry YS 1 7003 blanco ¹⁾	1.887	2.9172	3.936	4.838	7	mg
Óxido de hierro rojo	0.113	-----	-----	-----	-----	mg
Óxido de hierro amarillo	-----	-----	-----	0.125	-----	mg
Laca aluminica azul de indigotina.....	-----	0.028	0.002	0.037	-----	mg
Laca aluminica amarillo de quinoleina.....	-----	-----	0.035	-----	-----	mg
Opadry fx Silver 623W28547 ²⁾	1	2	2	3	4	mg

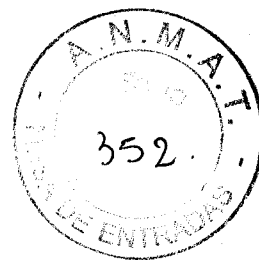
¹⁾ Compuesto por Polisorbato 80, Polietilenglicol 400, Dióxido de titanio e Hidroxipropilmetilcelulosa.

²⁾ Compuesto por carboximetilcelulosa sódica, Maltodextrina, Dextrosa monohidrato, Pigmento perlado con base de mica y lecitina.


GADOR S.A.
Gustavo H. Ostuni
Apoderado
D.N.I. 13.653.713


Gador S.A.
Olga N. Greco
Directora Técnica
Mat. N° 9957

9106



Su médico le ha prescrito 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 es LURADON® y para qué se usa?

LURADON® contiene lurasidona, y está indicado en:

Esquizofrenia (DSM IV)

LURADON® está indicado para el tratamiento de pacientes adultos y adolescentes de 13 a 17 años con esquizofrenia.


Episodios Depresivos Asociados con el Trastorno Bipolar I (DSM IV)

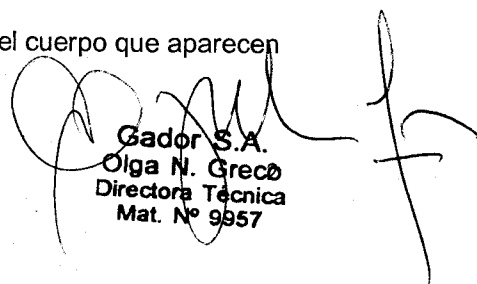
LURADON® está indicado, como monoterapia o tratamiento adjunto al litio o valproato, para el tratamiento de pacientes adultos con episodios de depresión mayor asociada con el trastorno bipolar I (depresión bipolar).

¿Qué debo comentarle a mi médico antes de tomar LURADON®?

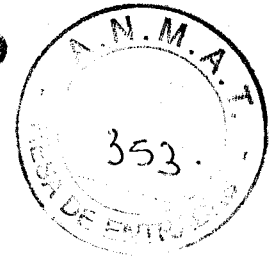
Antes de comenzar a tomar LURADON®, coméntele a su médico sobre sus antecedentes de salud, incluyendo si usted:

- 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 baja 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).


GADOR S.A.
Gustavo H. Ostuni
Apoderado
D.N.I. 13.653.713


Gador S.A.
Olga N. Greco
Directora Técnica
Mat. N° 9957

106



- 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").

Coménteles 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 afectarse 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®.

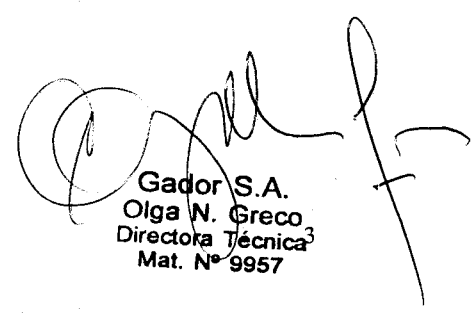
En particular, coménteles a su médico si está tomando o planea tomar medicamentos para los siguientes problemas de salud:

- 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)

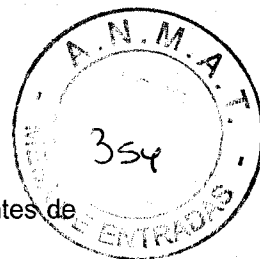
¿Quiénes no deben tomar LURADON®?

No tome LURADON® si Ud.:


GADOR S.A.
Gustavo H. Osturi
Apoderado
D.N.I. 13.653.713


Gador S.A.
Olga N. Greco
Directora Técnica³
Mat. N° 9957

9106



- 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, rifampicina, avasimibe, hierba de San Juan, fenitoína o carbamazepina. Pregúntele a su médico si no está seguro de estar tomando alguno de estos medicamentos.

¿Cómo debo tomar LURADON®?

Tome LURADON® exactamente como se lo prescribió su médico, él decidirá la dosis.

No tome más que el que le prescribieron.


- Nunca cambie usted mismo la dosis que le ha recetado su médico.
- Tome LURADON® con alimentos (de al menos 350 calorías), esto facilita su absorción.
- Trague el comprimido entero con agua.
- Tome la dosis de forma regular cada día a la misma hora.
- Si olvidó tomar alguna dosis, no tome una dosis doble para compensarla. Lo que debe hacer es tomar la dosis siguiente en el día posterior a la dosis olvidada. Si se olvida de dos o más dosis, consulte con su médico.
- Si usted toma demasiado LURADON® llame a su médico o a un centro de intoxicaciones a la brevedad.

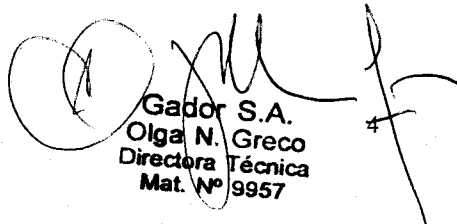
HOSPITAL DE PEDIATRIA RICARDO GUTIERREZ: (011) 4962-6666/2247.

HOSPITAL ALEJANDRO POSADAS: (011) 4654-6648/4658-7777.

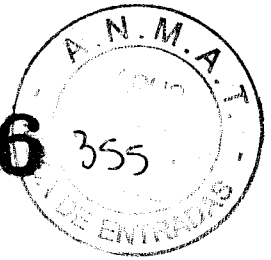
¿Cuáles son los posibles efectos indeseables o adversos?

Al igual que todos los medicamentos, LURADON® puede producir efectos indeseables o adversos, aunque no todas las personas los sufran.


GADOR S.A.
Gustavo H. Osturi
Apoderado
D.N.I. 13.653.713


Gador S.A.
Olga N. Greco
Directora Técnica
Mat. Nº 9957

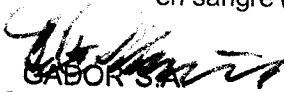
9106

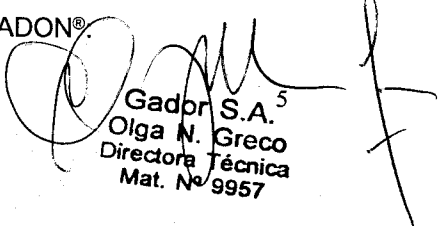


LURADON® puede provocar efectos adversos serios, que incluyen:

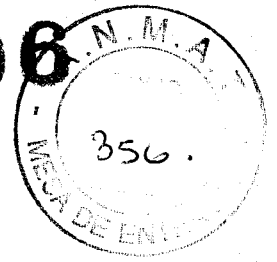
- Mayor riesgo de pensamientos o acciones suicidas (medicamentos antidepresivos, depresión y otras enfermedades mentales serias y pensamientos o acciones suicidas). Comuníquese con su médico inmediatamente para informarle cambios nuevos o bruscos en su estado de ánimo, conducta, pensamientos o sentimientos.
- Comuníquese inmediatamente con su médico si tiene algunos o todos estos síntomas:
 - fiebre alta
 - sudoración excesiva
 - músculos rígidos
 - confusión
 - cambios en su respiración, latidos cardíacos y presión arterial
- Movimientos que no pueda controlar en su cara, lengua u otras partes del cuerpo (discinesia tardía). Estos pueden ser signos de una enfermedad seria. La discinesia tardía puede no desaparecer, aún si dejara de tomar LURADON®. La discinesia tardía también puede aparecer después de dejar de tomar LURADON®.
- Niveles altos de azúcar en sangre (hiperglucemia). Si usted ya tiene diabetes o si nunca la tuvo, podrá presentar altos niveles de azúcar en sangre. Un nivel demasiado alto de azúcar en sangre puede provocar coma (ausencia total del paciente frente a estímulos externos) 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 atienda 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 (hiperglucemia) mientras esté tomando LURADON®.


GADOR S.A.
Gustavo H. Ostuni
Apoderado
D.N.I. 13.633.713


Gador S.A.⁵
Olga N. Greco
Directora Técnica
Mat. N° 9957


9106

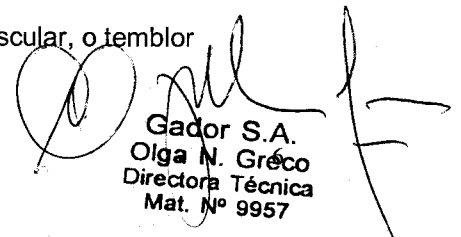


- tiene mucha sed
- necesita orinar más de lo habitual
- siente mucho apetito
- se siente débil o cansado
- se siente nauseoso
- se siente confundido, o su aliento huele a frutas
- Niveles altos de grasa en su sangre (elevados niveles de colesterol y triglicéridos). Algunas personas tratadas con LURADON® 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

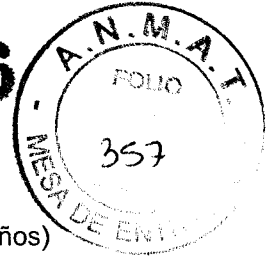
Los efectos adversos más comunes de LURADON® en adultos incluyen:

- somnolencia o adormecimiento
- inquietud y sensación de necesitar moverse continuamente (acatisia)
- dificultad para moverse, movimientos lentos, rigidez muscular, o temblor


GADOR S.A.
Gustavo H. Ostuni
Apoderado
D.N.I. 13.653.713


Gador S.A.
Olga N. Gréco
Directora Técnica
Mat. N° 9957

9106



- 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.

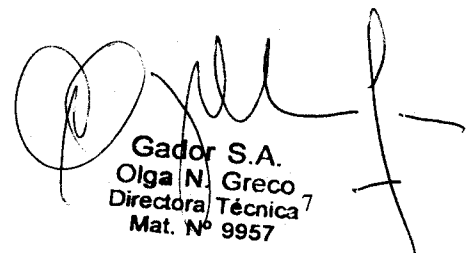
¿Qué precauciones debo tomar durante el tiempo que utilizo LURADON®?

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 maquinarias 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 esté tomando LURADON®. Puede empeorar algunos efectos adversos de LURADON®.

Si necesita información adicional consulte a su médico.


GADOR S.A.
Gustavo H. Osturi
Apoderado
D.N.I. 13.653.713


Gador S.A.
Olga N. Greco
Directora Técnica
Mat. N° 9957

9 106



"Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:

<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234"

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 desde 15°C a 30°C, 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 10, 30, 60, 100 y 500 comprimidos recubiertos, siendo los dos últimos de uso hospitalario.

"Mantener los medicamentos fuera del alcance de los niños"


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

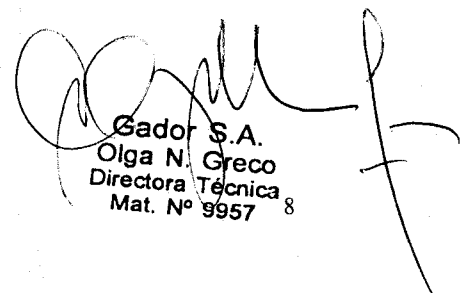
Gador S.A. Darwin 429- C1414CUI-C.A.B.A. Tel: 4858-9000

Directora Técnica: Olga N. Greco – Farmacéutica

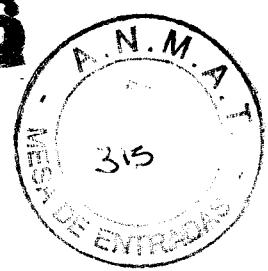
Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N°58.034

Fecha de última revisión: / /


Gustavo H. Osti
Apoderado
D.N.I. 13.653.713


Gador S.A.
Olga N. Greco
Directora Técnica
Mat. N° 9957

ORIGINAL 06



PROYECTO DE PROSPECTO

LURADON® 20, 40, 60, 80 y 120

LURASIDONA CLORHIDRATO 20, 40, 60, 80 y 120 mg

Comprimidos Recubiertos

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

COMPOSICION

Cada comprimido recubierto contiene:

Lurasidona clorhidrato	20	40	60	80	120	mg
Manitol	33	66	99	132	175.8	mg
Almidón parcialmente pregelatinizado.....	20	40	60	80	120	mg
Hidroxipropilmetilcelulosa.....	2	4	6	8	15	mg
Sílica coloidal anhidra	0.2	0.4	0.6	0.8	24	mg
Croscarmelosa sódica	3.2	6.4	9.6	12.8	19.2	mg
Estearato de magnesio	1.6	3.2	4.8	6.4	6	mg
Opadry YS 1 7003 blanco ¹⁾	1.887	2.9172	3.936	4.838	7	mg
Óxido de hierro rojo	0.113	-----	-----	-----	-----	mg
Óxido de hierro amarillo	-----	-----	-----	0.125	-----	mg
Laca alumínica azul de indigotina.....	-----	0.028	0.002	0.037	-----	mg
Laca alumínica amarillo de quinoleina.....	-----	-----	0.035	-----	-----	mg
Opadry fx Silver 623W28547 ²⁾	1	2	2	3	4	mg


¹⁾ Compuesto por Polisorbato 80, Polietilenglicol 400, Dióxido de titanio e Hidroxipropilmetilcelulosa.

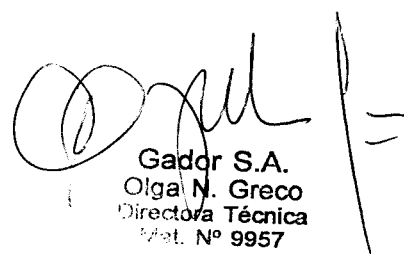
²⁾ Compuesto por carboximetilcelulosa sódica, Maltodextrina, Dextrosa monohidrato, Pigmento perlado con base de mica y lecitina.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Antipsicótico. Clasificación ATC: N05AE05

INDICACIONES


GADOR S.A.
Gustavo H. Ostuni
Apoderado
D.N.I. 13.653.713


Gador S.A.
Olga N. Greco
Directora Técnica
Mat. N° 9957

9106



Esquizofrenia (DSM IV)

LURADON® está indicado para el tratamiento de pacientes adultos y adolescentes de 13 a 17 años con esquizofrenia.

Episodios Depresivos Asociados con el Trastorno Bipolar I (DSM IV)

LURADON® está indicado, como monoterapia o tratamiento adjunto al litio o valproato, para el tratamiento de pacientes adultos con episodios de depresión mayor asociada con el trastorno bipolar I (depresión bipolar).

ACCION FARMACOLOGICA

Mecanismo de Acción

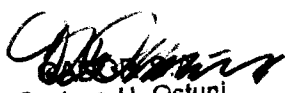
Se desconoce el mecanismo de acción de lurasidona en el tratamiento de la esquizofrenia y de la depresión bipolar. Sin embargo, su eficacia en la esquizofrenia y depresión bipolar podría ser mediada a través de una combinación de antagonismo de los receptores dopaminérgicos centrales Tipo 2 (D_2) y serotoninérgicos Tipo 2 ($5HT_{2A}$). Lurasidona es un antagonista con alta afinidad por los receptores dopaminérgicos D_2 y receptores de 5-hidroxitriptamina (5HT, serotonina) $5-HT_{2A}$ y $5-HT_7$. También se une con moderada afinidad a los receptores adrenérgicos α_{2C} , es un agonista parcial de los receptores serotoninérgicos $5-HT_{1A}$, y un antagonista de los receptores adrenérgicos α_{2A} . Lurasidona exhibe poca o nula afinidad por los receptores histaminérgicos H_1 y muscarínicos M_1 .

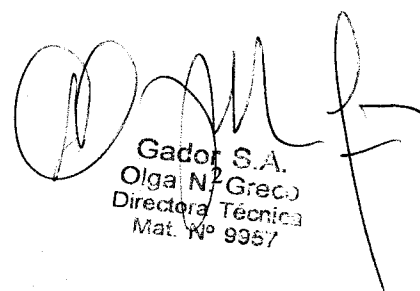
FARMACOCINETICA

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.

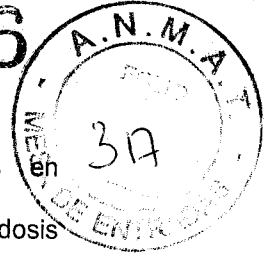
La vida media de eliminación promedio es de 18 (7) horas.

Absorción y Distribución


Gustavo H. Ostuni
Apoderado
D.N.I. 13 673.713


Gador S.A.
Olga N. Greco
Directora Técnica
Mat. N° 9957

9106



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.

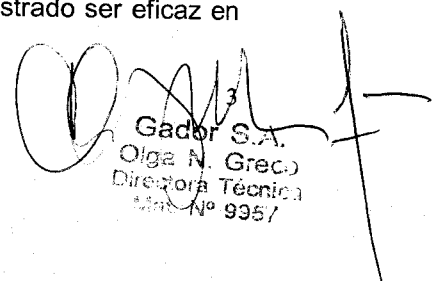
POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACION

Esquizofrenia

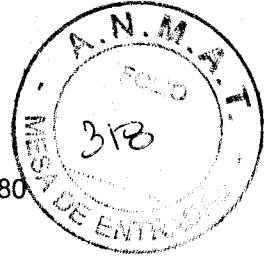
Adultos: La dosis inicial recomendada de LURADON® es de 40 mg una vez al día. No es necesario ajustar la dosis inicial. Lurasidona ha demostrado ser eficaz en un rango posológico de 40 mg a 160 mg al día. La dosis máxima recomendada es de 160 mg/día.

Adolescentes: 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


Apoderado
D.N.I. 13 673.713


Gador S.A.
Olga N. Greco
Directora Técnica
Nº 9357

9106



un rango posológico de 40 mg a 80 mg al día. La dosis máxima recomendada es de 80 mg/día.

Episodios Depresivos Asociados con el Trastorno Bipolar I

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 en 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

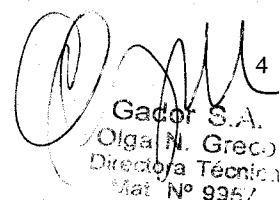
Disfunción Renal

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 deberá exceder los 80 mg/día.

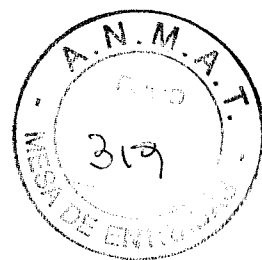
Disfunción Hepática

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


GADOR S.A.
Gustavo H. Osturi
Apoderado
D.N.I. 3 873 713


Gador S.A.
Olga N. Greco
Directora Técnica
Mat. N° 995/

9106



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., ketoconazol, claritromicina, 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).

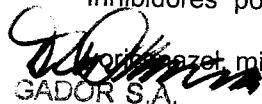
Empleo Concomitante con Inductores de la CYP3A4

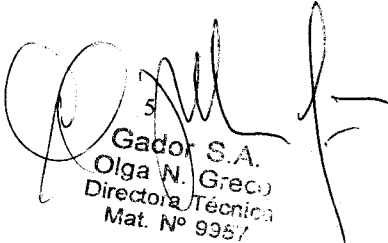
LURADON® no deberá coadministrarse con un inductor potente de la CYP3A4 (por ej., rifampicina, avasimibe, hierba de San Juan, fenitoína, carbamazepina, etc.) (ver Contraindicaciones e Interacciones Farmacológicas). Si se coadministra LURADON® con un inductor moderado de la CYP3A4, podrá ser necesario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

CONTRAINDICACIONES

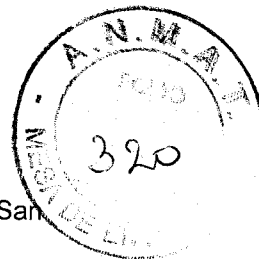
Hipersensibilidad conocida al clorhidrato de lurasidona o a cualquiera de los componentes de la formulación. Se han observado casos de angioedema con lurasidona (ver Reacciones Adversas).

Inhibidores potentes de la CYP3A4 (por ej., ketoconazol, claritromicina, ritonavir, voriconazol, mibefradil, etc.) (ver Interacciones Farmacológicas).


GADOR S.A.
Gustavo H. Osturi
Apoderado
D.N.I. 13.673.713


5
Gador S.A.
Olga N. Greco
Directora Técnica
Mat. N° 9357

9106



Inductores potentes de la CYP3A4 (por ej., rifampicina, avasimibe, hierba de San Juan, fenitoína, carbamazepina, etc.) (ver Interacciones Farmacológicas).

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Aumento de la Mortalidad en Pacientes Ancianos con Psicosis Asociada a Demencia

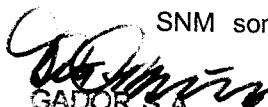
Los pacientes ancianos con psicosis asociada a demencia tratados con antipsicóticos presentan mayor riesgo de mortalidad. Los análisis de 17 estudios controlados con placebo, llevados a cabo, en su mayoría, en pacientes que tomaban antipsicóticos atípicos, revelaron un riesgo de mortalidad en los pacientes tratados con el fármaco de 1,6 a 1,7 veces el riesgo observado 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). LURADON® no está aprobado para el tratamiento de pacientes con psicosis asociada a demencia.

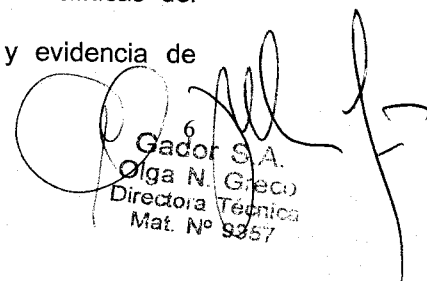
Reacciones Adversas Cerebrovasculares, Incluidos Accidentes Cerebrovasculares en Pacientes Ancianos con Psicosis Asociada a Demencia

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. LURADON® no está aprobado para el tratamiento de pacientes con psicosis asociada a demencia.

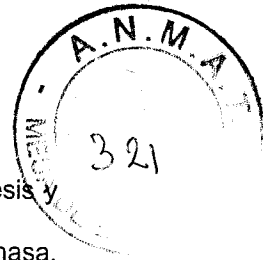
Síndrome Neuroléptico Maligno

Se ha informado de un complejo de síntomas potencialmente fatales denominado síndrome neuroléptico maligno (SNM) asociado con la administración de medicamentos antipsicóticos, incluido lurasidona. Las manifestaciones clínicas del SNM son hipertermia, rigidez muscular, estado mental alterado y evidencia de


GADOR S.A.
Gustavo H. Osturi
Apoderado
C.I. 3.873.713


6
Gador S.A.
Olga N. Greco
Directora Técnica
Mat. N° 9257

9 106



inestabilidad autonómica (pulso o tensión arterial irregulares, taquicardia, diaforesis y disritmia cardíaca). Otros signos pueden incluir elevación de la creatina fosfocinasa, mioglobinuria (rabdomiólisis) 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 y 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 con antipsicóticos 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

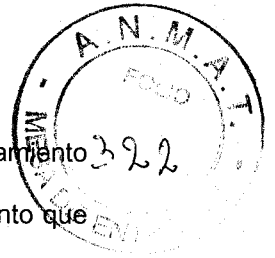
En los pacientes tratados con antipsicóticos puede presentarse un síndrome que consiste en movimientos discinéticos, involuntarios y potencialmente irreversibles conocido como discinesia tardía. Se cree que el riesgo de desarrollar discinesia tardía y la probabilidad de que se vuelva irreversible aumenta 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 relativamente 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 antipsicótico 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


GADOR S.A.
Gustavo H. Ostuni
Apoderado
13.653.713


Gador S.A.
Olga N. Greco
Directora Técnica
Mat. N° 9357

9 106



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 produzca una respuesta clínica satisfactoria y se debe reevaluar periódicamente la necesidad de continuar con el tratamiento.


Deberá considerarse 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.

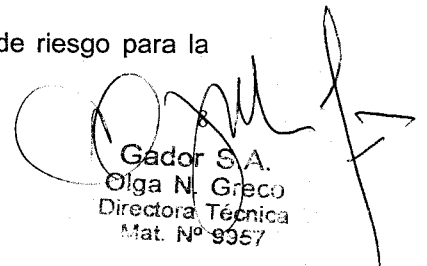
Alteraciones Metabólicas

Los agentes antipsicóticos atípicos se han asociado con alteraciones metabólicas 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.

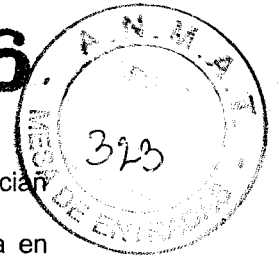
Hiperglucemia y Diabetes Mellitus

Se ha informado de hiperglucemia, en algunos casos extrema y asociada con cetoacidosis o coma hiperosmolar o muerte, en pacientes tratados con antipsicóticos atípicos. La evaluación de la relación entre el empleo de antipsicóticos atípicos y las anomalías glucémicas se ve complicada por la posibilidad de un mayor riesgo de fondo de diabetes mellitus en pacientes con esquizofrenia 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 surgidos durante el tratamiento en pacientes tratados con los antipsicóticos atípicos. No se sabe si lurasidona está asociado con este mayor riesgo. Los pacientes con diabetes mellitus confirmada que inician tratamiento con antipsicóticos atípicos deben ser controlados regularmente para descartar un empeoramiento del control glucémico. Los pacientes con factores de riesgo para la


GADOR S.A.
Gustavo H. Osturi
Apoderado
C.N.I. 13.673.713


Gador S.A.
Olga N. Greco
Directora Técnica
Mat. N° 9357

9106



diabetes mellitus (por ej. obesidad, antecedentes familiares de diabetes) que inician tratamiento con antipsicóticos atípicos deben someterse a pruebas de glucemia en ayunas al comienzo del tratamiento y periódicamente durante el mismo. Todos los pacientes tratados con antipsicóticos atípicos deben ser controlados para detectar síntomas de hiperglucemia, incluidas polidipsia, poliuria, polifagia y debilidad. Los pacientes que desarrollan síntomas de hiperglucemia durante el tratamiento con antipsicóticos atípicos 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 antidiabético a pesar de la suspensión del presunto fármaco.

En los estudios no controlados de largo plazo, en pacientes adultos con esquizofrenia (principalmente estudios de extensión abiertos), lurasidona se vio asociado con una variación media en la glucosa de +1,8 mg/dl en la semana 24, +0,8 mg/dl en la semana 36y +2,3 mg/dl en la semana 52.


En los estudios llevados a cabo en adolescentes y adultos con esquizofrenia, las variaciones en la glucosa en ayunas fueron similares. En el estudio controlado con placebo de corta duración en adolescentes, los valores medios de glucemia en ayunas fueron de +1,3 para el placebo, +0,1 para los 40 mg y +1,8 para los 80 mg.

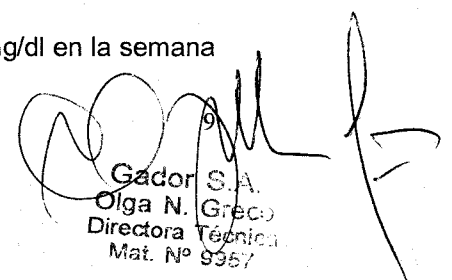
En un estudio no controlado, abierto, de largo plazo en pacientes adultos con depresión bipolar, los pacientes que recibieron lurasidona, en monoterapia y en tratamiento adjunto con litio o valproato, registraron una variación media en la glucemia de +1,2 mg/dl y +1,7 mg/dl respectivamente en la semana 24.

Dislipidemia

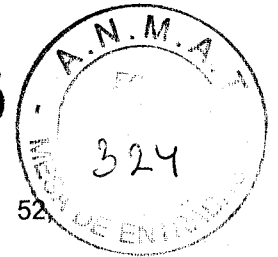
Se observaron alteraciones indeseables en los lípidos en pacientes tratados con antipsicóticos atípicos.

En los estudios no controlados de largo plazo, en pacientes adultos con 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


GADOR S.A.
Gustavo H. Osturi
Apoderado
C.I. 13.633.713


Gador S.A.
Olga N. Greco
Directora Técnica
Mat. N° 9357

9106



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 controlado con placebo de corta duración en adolescentes con esquizofrenia, los valores medios de colesterol sérico en ayunas fueron de -9,6 para el placebo (n=95), -4,4 para los 40 mg (n=89) y +1,6 para los 80 mg (n=92), y los niveles medios de triglicéridos séricos fueron de +0,1 para el placebo (n=95), -0,6 para los 40 mg (n=89) y +8,5 para los 80 mg (n=92)

En un estudio no controlado, abierto, de largo plazo en pacientes adultos con 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 pacientes adultos con 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.

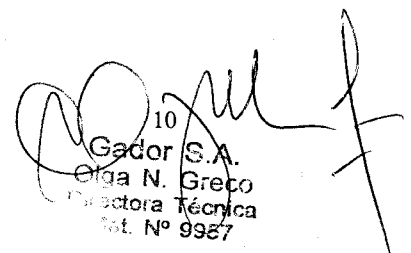
Aumento de Peso

Se observó aumento de peso con el empleo de los antipsicóticos atípicos. Se recomienda monitoreo clínico del peso.

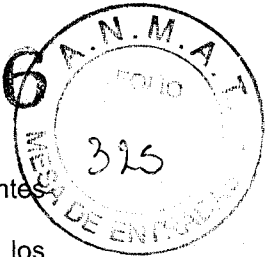
Los datos combinados de los estudios controlados con placebo de corta duración en pacientes con esquizofrenia, indican que el aumento de peso medio fue de +0,43 kg para los pacientes tratados con lurasidona en comparación con -0,02 kg para los pacientes que recibieron placebo. La proporción de pacientes con $\geq 7\%$ de aumento en el peso corporal (al momento de evaluación) fue del 4,8% para los pacientes tratados con lurasidona versus 3,3% para los pacientes que recibieron placebo.

En los estudios no controlados de largo plazo en adultos con esquizofrenia (principalmente estudios de extensión abiertos), lurasidona estuvo asociada con una variación ponderal media de -0,69 kg en la semana, -0,59 kg en la semana 36 y -0,73 kg en la semana 52.


GADOR S.A.
Gustavo H. Osturi
Apoderado
TEL: 13.673.713


10
Gador S.A.
Olga N. Greco
Directora Técnica
Cst. N° 9927

9106



Los datos de un estudio controlado con placebo de corta duración en adolescentes con esquizofrenia mostraron que el aumento ponderal medio fue de +0,5 kg en los pacientes tratados con lurasidona y de +0,2 kg en los que recibieron placebo. La proporción de pacientes con $\geq 7\%$ de aumento en el peso corporal (al momento de evaluación) fue del 3,3% para los pacientes tratados con lurasidona versus 4,5% para los pacientes que recibieron placebo.

En un estudio controlado con placebo de dosis flexibles y de corta duración como monoterapia en pacientes adultos con 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 $\geq 7\%$ 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, en monoterapia, abierto, de largo plazo en pacientes adultos con depresión bipolar, los pacientes que recibieron lurasidona en monoterapia, registraron una variación ponderal media de -0,02 kg en la semana 24.

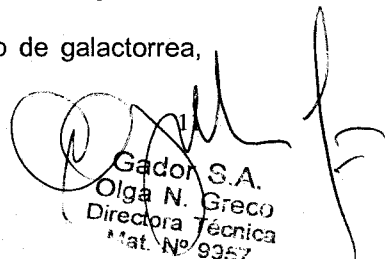
En estudios controlados con placebo de dosis flexibles y de corta duración como tratamiento adjunto en pacientes adultos con depresión bipolar, el aumento ponderal medio fue de +0,11 kg para los pacientes tratados con lurasidona en comparación con +0,16 kg para los pacientes que recibieron placebo. La proporción de pacientes con $\geq 7\%$ 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.

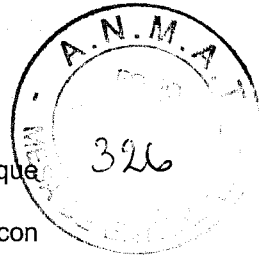
Hiperprolactinemia

Como sucede con otros agentes que antagonizan los receptores dopaminérgicos D_2 , lurasidona eleva los niveles de prolactina. También se ha informado de galactorrea,


GADOR S.A.
Gustavo H. Osturi
Apoderado
D.N.I. 13.673.713


Gador S.A.
Olga N. Greco
Directora Técnica
Mat. N° 9357

9106



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.

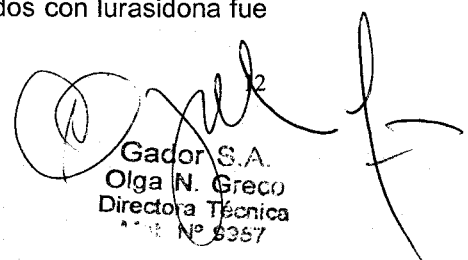
En los estudios controlados con placebo a corto plazo en pacientes adultos con esquizofrenia, la mediana de la variación desde el valor basal hasta el momento de evaluación en los niveles de prolactina para los pacientes tratados con lurasidona fue de +0,4 ng/ml y de -1,9 ng/ml en los pacientes que recibieron 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.

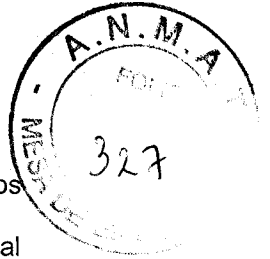
En los estudios no controlados de largo plazo en esquizofrenia (principalmente estudios de extensión abiertos), lurasidona fue asociada con una mediana de variación en la prolactina de -0,9 ng/ml en la semana 24, -5,3 ng/ml en la semana 36 y -2,2 ng/ml en la semana 52.

En un estudio controlado con placebo de corta duración en adolescentes con esquizofrenia, la mediana de variación desde el valor basal hasta el momento de evaluación en los niveles de prolactina para los pacientes tratados con lurasidona fue


GADOR S.A.
Gustavo H. Ostuni
Apoderado
N.I. 13.673.713


Gador S.A.
Olga N. Greco
Directora Técnica
N.º 6357

9 106



de +1,1 ng/ml y de +0,1 ng/ml en los pacientes que recibieron placebo. Para los pacientes que recibieron lurasidona, la mediana de variación desde el valor basal hasta el momento de evaluación para los varones fue de +1,0 ng/ml y para las mujeres de +2,6 ng/ml.

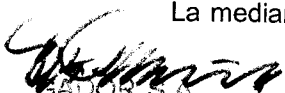
La proporción de pacientes con elevaciones de la prolactina ≥ 5 veces el LSN fue del 0,5% para los pacientes tratados con lurasidona versus el 1,0% para los que recibieron placebo. La proporción de pacientes mujeres con elevaciones de la prolactina de 5 veces el LSN fue del 1,3% para las pacientes tratadas con lurasidona versus el 0% para las pacientes que recibieron placebo. La proporción de pacientes varones con elevaciones de la prolactina de 5 veces el LSN fue del 0% versus el 1,6% de los pacientes que recibieron placebo.

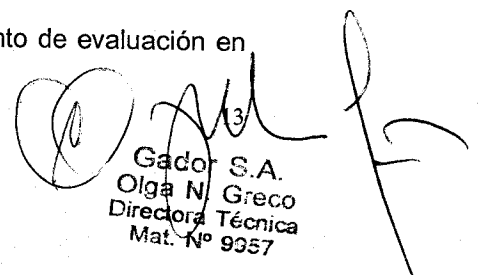
La mediana de variación desde el valor basal hasta el momento de evaluación en los niveles de prolactina en un estudio de dosis flexibles controlado con placebo de corta duración en pacientes adultos con depresión bipolar como monoterapia fue de +1,7 ng/ml y +3,5 ng/ml con 20 a 60 mg/día y 80 a 120 mg/día 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.

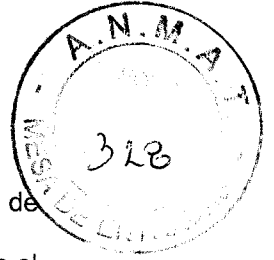
En un estudio abierto no controlado a largo plazo en depresión bipolar, los pacientes tratados con lurasidona en monoterapia, registraron una mediana de variación en la prolactina de -1,15ng/ml en la semana 24.

La mediana de la variación desde el valor basal hasta el momento de evaluación en


GADOR S.A.
Gustavo H. Osturi
Apoderado
C.N.I. 13.673.713


Gador S.A.
Olga N. Greco
Directora Técnica
Mat. N° 9357

9 106



los niveles de prolactina en los estudios de dosis flexibles controlados con placebo de corta duración en pacientes adultos con depresión 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 pacientes adultos con 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.

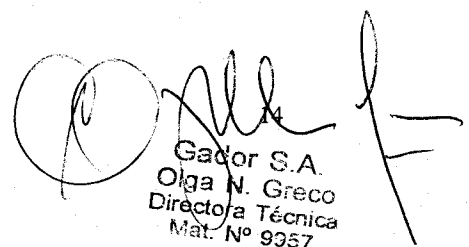
Leucopenia, Neutropenia y Agranulocitosis

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.

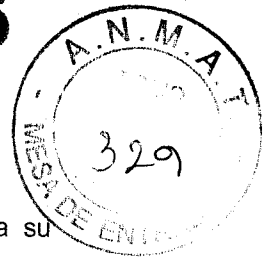
Los posibles factores de riesgo de leucopenia/neutropenia incluyen bajo recuento de leucocitos antes del tratamiento y antecedentes de leucopenia/neutropenia inducida por fármacos. Los pacientes con estos antecedentes deben someterse a hemogramas completos con regularidad durante los primeros meses de 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 $< 1.000/mm^3$) se debe suspender el tratamiento con LURADON® y controlar el recuento de glóbulos blancos hasta su recuperación.


Gustavo H. Ostuni
Apoderado
N.I. 13.673.713


Gador S.A.
Olga N. Greco
Directora Técnica
Mat. N° 9357

0106



Hipotensión Ortostática y Síncope


Lurasidona puede provocar hipotensión ortostática y síncope, quizás debido a su actividad antagonista α 1-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 medicación antihipertensiva, 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.

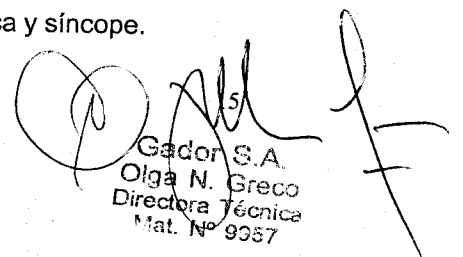
La hipotensión ortostática, según evaluación mediante la determinación de los signos vitales, se definió por los siguientes cambios: disminución ≥ 20 mmHg de la tensión arterial sistólica y aumento ≥ 10 lpm del pulso desde la posición sentada a parada o supina a parada.

La incidencia de hipotensión ortostática y de síncope informados como eventos adversos en los estudios a corto plazo controlados con placebo en pacientes adultos con esquizofrenia fue: hipotensión ortostática 0,3% con lurasidona y 0,1% con placebo; y síncope 0,1% con lurasidona y 0% con placebo.

La incidencia de hipotensión ortostática informada como eventos adversos en un estudio controlado con placebo de corta duración en adolescentes con esquizofrenia fue de 0,5% (1/214) en los pacientes tratados con lurasidona y de 0% (0/112) en los pacientes que recibieron placebo. No se informaron casos de síncope.

En un estudio controlado con placebo, de dosis flexibles y de corta duración en pacientes adultos con depresión bipolar, en monoterapia y en tratamiento adjunto al litio o valproato, no se informaron eventos de hipotensión ortostática y síncope.


Gustavo H. Osturi
Apoderado
D.N.I. 13.673.713


Gador S.A.
Olga N. Greco
Directora Técnica
Mat. N° 9357

9 106



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 tratamiento adjunto al Litio o Valproato, ningún paciente presentó convulsiones.

Probabilidad de Disfunción 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®.

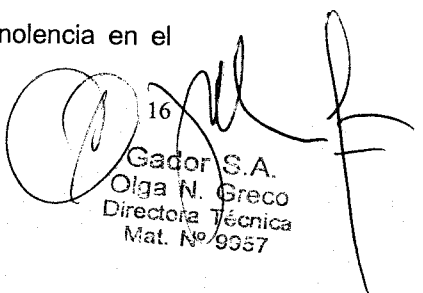
En los estudios clínicos con lurasidona, la somnolencia incluyó: hipersomnolencia, hipersomnolencia, sedación y somnolencia.

En los estudios controlados con placebo de corta duración en adultos con 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.

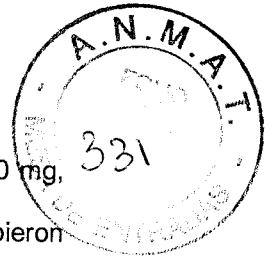
En un estudio controlado con placebo de corta duración en adolescentes con esquizofrenia, se informó de somnolencia en el 14,5% de los pacientes tratados con lurasidona en comparación con el 7,1% de los pacientes que recibieron placebo.

En un estudio controlado con placebo, de dosis flexibles y de corta duración en pacientes con depresión bipolar en monoterapia, se informó de somnolencia en el


GADOR S.A.
Gustavo H. Ostuni
Apoderado
C.A.L. 13.673.713

16

Gador S.A.
Olga N. Greco
Directora Técnica
Mat. N° 9357

9106



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.

Pensamientos y Comportamientos Suicidas en Pacientes Pediátricos y Adultos Jóvenes

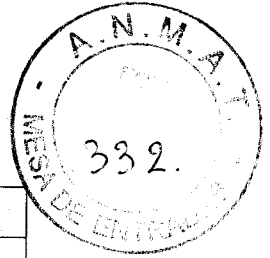
En los análisis combinados de los estudios controlados con placebo con agentes antidepresivos (ISRS y otras clases de antidepresivos) que incluyeron aproximadamente 77.000 pacientes adultos, y más de 4400 pacientes pediátricos, la incidencia de pensamientos y comportamientos suicidas en pacientes pediátricos y adultos jóvenes fue superior en los tratados con antidepresivos que en los que recibieron placebo. Las diferencias entre la medicación y el placebo en la cantidad de casos de pensamientos y comportamientos suicidas por cada 1000 pacientes tratados se presentan en la tabla a continuación.

Diferencias en el Riesgo en la Cantidad de Casos de Ideación o comportamientos suicidas en Estudios Combinados Controlados con Placebo de Agentes Antidepresivos en Pacientes Pediátricos y Adultos	
Rango Etario	Diferencia Fármaco-Placebo en la Cantidad de Pacientes con Ideación o Comportamientos Suicidas por cada 1000 Pacientes Tratados

Gustavo H. Osturi
Apoderado
D.N.I. 13.873.710

Gador S.A.
Olga N. Greco
Directora Técnica
Mat. N° 9957

9106



-----	Aumenta vs. Placebo
< 18	14 pacientes más
18-24	5 pacientes más
-----	Disminuye vs. Placebo
25-64	1 paciente menos
≥ 65	6 pacientes menos

No se registraron suicidios en ninguno de los estudios pediátricos. Hubo suicidios en los estudios en adultos, pero la cantidad no fue suficiente como para llegar a una conclusión acerca del efecto del agente antidepresivo sobre el suicidio.


LURADON® no está aprobado para su empleo en pacientes pediátricos con depresión. No se conoce si el riesgo de suicidalidad en pacientes pediátricos y adultos jóvenes se extiende al empleo a largo plazo, es decir, más allá de los cuatro meses. Sin embargo, existe una considerable cantidad de datos derivados de estudios de mantenimiento controlados con placebo en adultos con trastorno depresivo mayor (TDM) que demuestran que el empleo de antidepresivos demora la recidiva de la depresión.

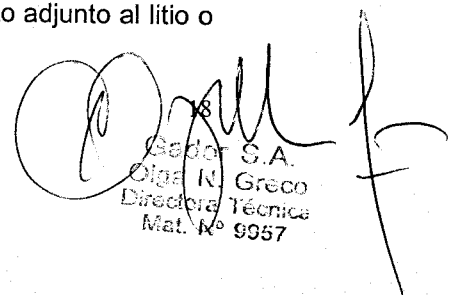
Controlar a todos los pacientes tratados con antidepresivos para detectar cualquier posible empeoramiento clínico y aparición de pensamientos y conductas suicidas, especialmente durante los primeros meses de tratamiento y al modificar la dosis. Advertir a los familiares o cuidadores de los pacientes que estén alertas a cambios en el comportamiento y que notifiquen cualquier cambio al profesional de la salud. Considerar modificar el régimen terapéutico, incluida la posible suspensión de LURADON®, en pacientes cuya depresión empeore continuamente o se presenten pensamientos o conductas suicidas.

Activación de la Manía/Hipomanía

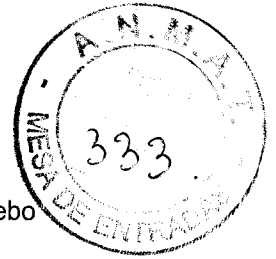
El tratamiento con antidepresivos puede aumentar el riesgo de episodios maníacos o hipomaniacos, particularmente en pacientes con trastorno bipolar. Vigilar a los pacientes para detectar la posible aparición de tales episodios.

En los estudios en depresión bipolar como monoterapia y tratamiento adjunto al litio o


LURADON S.A.
Gustavo H. Osturi
Apoderado
D.N.I. 13.673.713


LURADON S.A.
Olga N. Greco
Directora Técnica
Mat. N° 9957

9 106



valproato, menos del 1% de los sujetos en los grupos de lurasidona y placebo desarrolló episodios maníacos o hipomaniacos..

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 Lewy

Los pacientes con Enfermedad de Parkinson o Demencia con Cuerpos de Lewy presentan mayor susceptibilidad a la medicación antipsicótica. Las manifestaciones de esta mayor susceptibilidad incluyen confusión, embotamiento, inestabilidad postural con caídas frecuentes, síntomas extrapiramidales y características clínicas compatibles con el síndrome neuroléptico maligno.


Alteraciones Electrocardiográficas

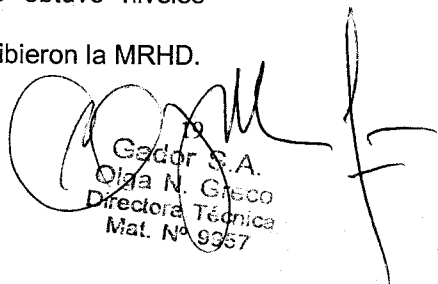
En los estudios controlados con placebo de corta duración en esquizofrenia y depresión bipolar, no se informaron prolongaciones de los intervalos QT posbasales que excedieran los 500 ms en los pacientes tratados con lurasidona o placebo.

Carcinogénesis, Mutagénesis, Daño a la Fertilidad

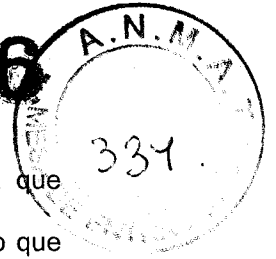
Carcinogénesis

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.


GADOR S.A.
Gustavo H. Osturi
Apoderado
D.N.I. 13.673.713


GADOR S.A.
Olga N. Gisco
Directora Técnica
Mat. N° 9357

9106




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 roedores 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.

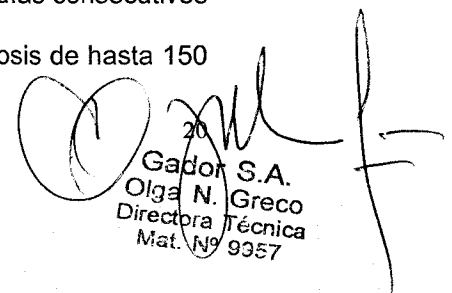
Mutagénesis

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 micronúcleos en médula 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).

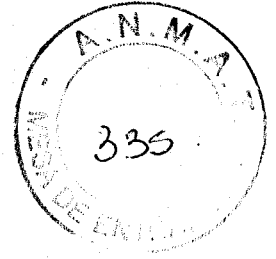
Daño a la Fertilidad

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 período 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 no afectó la fertilidad de ratas macho tratadas oralmente durante 64 días consecutivos antes del apareamiento y durante el período de apareamiento con dosis de hasta 150


Gustavo H. Osturi
Apoderado
C.N.I. 13.637.713


20
Gador S.A.
Olga N. Greco
Directora Técnica
Mat. N° 9357

9106



mg/kg/día (9 veces la MRHD en base a mg/m² de superficie corporal).

Poblaciones Especiales

Embarazo

No se llevaron a cabo estudios adecuados y bien controlados con lurasidona en mujeres embarazadas. Los neonatos expuestos a agentes antipsicóticos 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, hipotonía, 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, considerando el riesgo de suspensión de la medicación para la madre.


Empleo en Pediatría

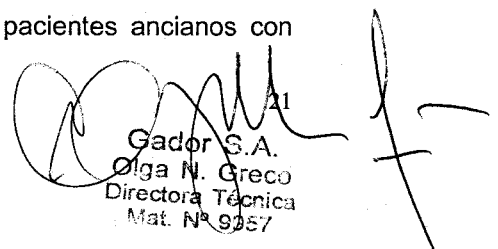
Se ha establecido la seguridad y eficacia de lurasidona 40 mg/día y 80 mg/día para el tratamiento de la esquizofrenia en adolescentes (13 a 17 años).

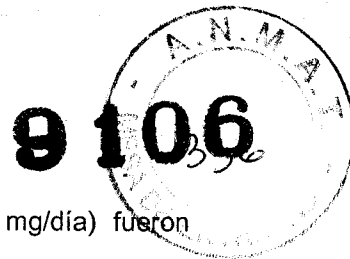
No se ha establecido la seguridad y la eficacia del fármaco en pacientes pediátricos con depresión.

Empleo en Ancianos

Los estudios clínicos llevados a cabo con lurasidona no incluyeron una cantidad suficiente de pacientes de 65 y más años de edad como para determinar si responden de manera diferente a los pacientes más jóvenes. En los pacientes ancianos con


GADOR S.A.
Gustavo H. Osturi
Apoderado
D.N.I. 13.673.713


Gador S.A.
Olga N. Greco
Directora Técnica
Mat. N° 9257



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.

Disfunción Renal

Reducir la dosis máxima recomendada en pacientes con disfunción renal moderada o severa ($\text{Clcr} < 50 \text{ ml/minuto}$). Los pacientes con disfunción renal ($\text{Clcr} < 50 \text{ ml/minuto}$) exhibieron exposiciones más altas a la lurasidona que los pacientes con función renal normal (véase Farmacología Clínica [12.3]). La mayor exposición puede aumentar el riesgo de reacciones adversas relacionadas con LATUDA (ver Posología y Forma de Administración).

Disfunción Hepática

Reducir la dosis máxima recomendada en pacientes con disfunción hepática moderada a severa (puntaje de Child-Pugh ≥ 7). Los pacientes con disfunción hepática moderada a severa (puntaje de Child-Pugh ≥ 7) generalmente exhibieron exposiciones más altas a la lurasidona que los pacientes con función hepática normal. La mayor exposición puede aumentar el riesgo de reacciones adversas relacionadas con lurasidona (ver Posología y Forma de Administración).

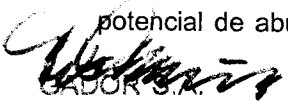
Otras Poblaciones Especiales

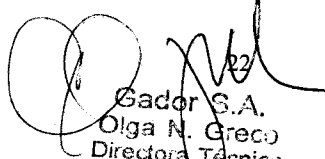
No es necesario ajustar la dosis de lurasidona según el género, raza o antecedentes de tabaquismo del paciente.

Abuso y dependencia de sustancias

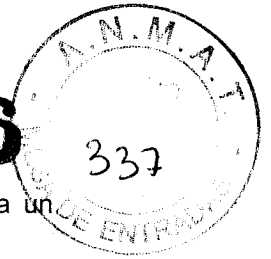
Lurasidona no es una sustancia controlada.

Lurasidona no fue sistemáticamente estudiada en seres humanos respecto de su potencial de abuso o dependencia física o de su capacidad de inducir tolerancia. Si


Gustavo H. Osturi
Apoderado
D.N.I. 13.673.719


Gador S.A.
Olga N. Greco
Directora Técnica
Mat. N° 9957

9 106



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 tales pacientes vigilarse 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 FARMACOLOGICAS

Medicamentos que exhiben interacciones clínicamente importante con lurasidona

Inhibidores potentes de CYP3A4

El empleo concomitante de lurasidona con inhibidores potentes de CYP3A4 aumentó la exposición de lurasidona en comparación con el empleo de lurasidona sola. LURADON® no deberá emplearse en forma concomitante con inhibidores potentes de la CYP3A4 (por ej., ketoconazol, claritromicina, ritonavir, voriconazol, mibefradil, etc.)


Inhibidores moderados de CYP3A4

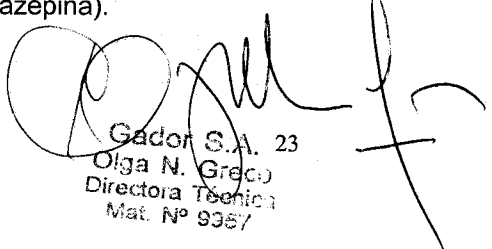
El empleo concomitante de lurasidona con inhibidores moderados de CYP3A4 aumentó la exposición a la lurasidona en comparación con el empleo de lurasidona sola. La dosis de LURADON® deberá reducirse a la mitad del nivel original cuando se coadministre con inhibidores moderados de CYP3A4 (por ej., diltiazem, atazanavir, eritromicina, fluconazol, verapamilo).

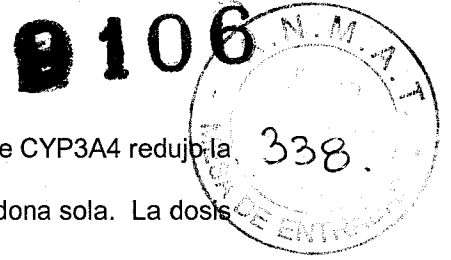
Inductores potentes de CYP3A4

El empleo concomitante de lurasidona con inductores potentes de CYP3A4 redujo la exposición a la lurasidona en comparación con el empleo de lurasidona sola. LURADON® no deberá coadministrarse con inductores potentes de CYP3A4 (por ej., rifampicina, avasimibe, hierba de San Juan, fenitoína, carbamazepina).

Inductores moderados de CYP3A4


GADOR S.A.
Gustavo H. Ostia
Apoderado
D.N.I. 13.673.713


Gador S.A. 23
Olga N. Greco
Directora Técnica
Mat. Nº 9387



El empleo concomitante de lurasidona con inductores moderados de CYP3A4 reduce la exposición a la lurasidona en comparación con el empleo de lurasidona sola. La dosis de LURADON® deberá aumentarse cuando se coadministre con inductores moderados de CYP3A4 (Por ej., bositán, efavirenz, etravirina, modafinilo, nafcilina).

Medicamentos que no exhiben interacciones clínicamente importantes con lurasidona

No se necesita ajustar la dosis de LURADON® cuando se coadministre con litio, valproato o sustratos de P-gp o de CYP3A4.

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 Posología y Forma de Administración).

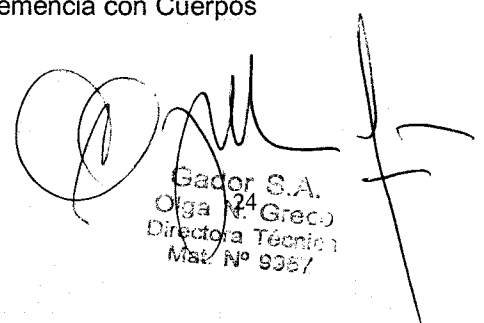
REACCIONES ADVERSAS

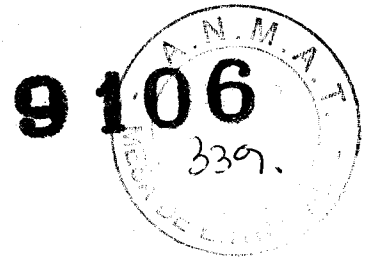
Las siguientes reacciones adversas se describen en mayor detalle en la sección de Advertencias y Precauciones del prospecto:

- Aumento de la Mortalidad en Pacientes Ancianos con Psicosis Asociada a Demencia; Suicidio, Pensamientos y Comportamientos Suicidas; Reacciones Adversas Cerebrovasculares, Incluidos Accidentes Cerebrovasculares en Pacientes Ancianos con Psicosis Asociada a Demencia; Síndrome Neuroléptico 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 Disfunción 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


GADOR S.A.
Gustavo H. Osti
Apoderado
D.N.I. 13.673.713


Gador S.A.
Olga Greco
Directora Técnica
Mat. Nº 9987



Esquizofrenia

Reacciones Adversas Comúnmente Observadas

Las reacciones adversas más comunes (incidencia $\geq 5\%$ 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 fueran por lo menos el 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 esquizofrenia fueron las siguientes:

Trastornos Gastrointestinales: náuseas, vómitos, dispepsia, hipersecreción salival.


Trastornos Musculoesqueléticos: lumbalgia.

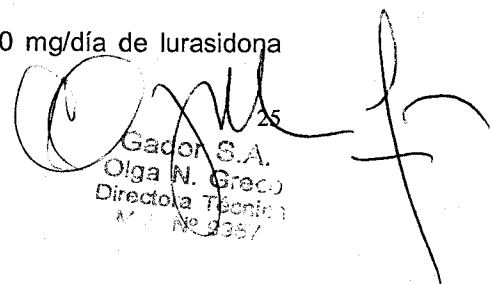
Trastornos del SNC: somnolencia (incluye heipesomnia, hipersomnolencia, sedación y somnolencia), acatisia, síntomas extrapiramidales (incluye bradicinesia, rigidez en rueda dentada, babeo, distonía, trastorno extrapiramidal, hipocinesia, rigidez muscular, crisis oculógira, distonía oromandibular, parkinsonismo,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

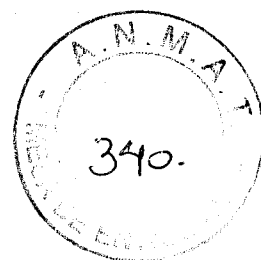
Trastornos psiquiátricos: insomnio, agitación, ansiedad, inquietud.

Reacciones Adversas Relacionadas con la Dosis en los Estudios en Esquizofrenia

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


GADOR S.A.
Gustavo H. Ostuni
Apoderado
D.N.I. 13.673.710


Gador S.A.
Olga N. Greco
Directora Técnica
M. N. Ne 2357



(5,6% con 20 mg, 10,7% con 40 mg, 12,3% 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).

910€

Depresión Bipolar (Monoterapia)

Reacciones Adversas Comúnmente Observadas

Las reacciones adversas más comunes (incidencia $\geq 5\%$ 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 fueran 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, boca seca, diarrea.

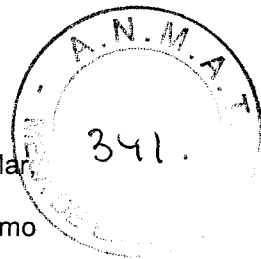
Infecciones e infestaciones: nasofaringitis, influenza, infecciones del tracto urinario.

Trastornos Musculoesqueléticos: lumbalgia.

Trastornos del SNC: somnolencia (incluye hipersomnia, hipersomnolencia, sedación y somnolencia), acatisia, síntomas extrapiramidales (incluye bradicinesia, rigidez en

GADOR S.A.
Gustavo H. Ostos
Apoderado
CNE 13.673.713

Gador S.A.
Olga N. Greco
Directora Técnica
CNE N° 9357



rueda dentada, babeo, distonía, trastorno extrapiramidal, hipocinesia, rigidez muscular, crisis oculógira, distonía oromandibular, parkinsonismo, retraso psicomotor, espasmo de la lengua, tortícolis, temblor y trismo).

Trastornos psiquiátricos: ansiedad.

10€

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.

Depresión Bipolar

Tratamiento Adjunto al Litio o Valproato

Reacciones Adversas Comúnmente Observadas


Las reacciones adversas más comunes (incidencia $\geq 5\%$ 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.

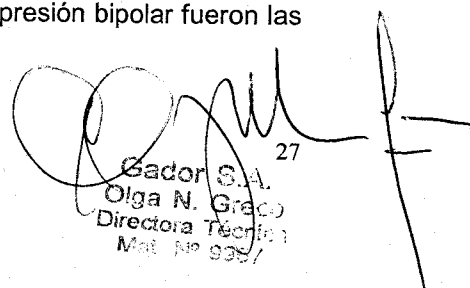
Reacciones Adversas Asociadas con la Suspensión del Tratamiento

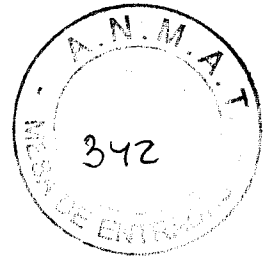
Un total de 5,8% de los pacientes tratados con lurasidona y 4,8% de los que recibieron placebo suspendieron el tratamiento por reacciones adversas. No se presentaron reacciones adversas asociadas con la suspensión en los sujetos tratados con lurasidona que fueran por lo menos del 2% y al menos del doble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


GADOR S.A.
Gustavo H. Osti
Apoderado
C.N.I. 13.673.713


Gador S.A.
Olga N. Graco
Directora Técnica
Mat. Nº 935/27



9106

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 oculógira, distonía oromandibular, parkinsonismo, retraso psicomotor, espasmo de la lengua, tortícolis, temblor y trismo), somnolencia (incluye hipersomnia, hipersomnolencia, sedación y somnolencia), acatisia.

Trastornos Psiquiátricos: inquietud.

Adolescentes

Reacciones Adversas Comúnmente Observadas:

Las reacciones adversas más comunes (incidencia $\geq 5\%$ y de por lo menos el doble de la incidencia con placebo) en pacientes adolescentes (13 a 17 años de edad) tratados con lurasidona (40 y 80 mg) fueron somnolencia, náuseas, acatisia, síntomas extrapiramidales (excluida acatisia, 40 mg únicamente), vómitos y rinorrea/rinitis (80 mg únicamente).


Reacciones Adversas Asociadas con la Suspensión del Tratamiento:

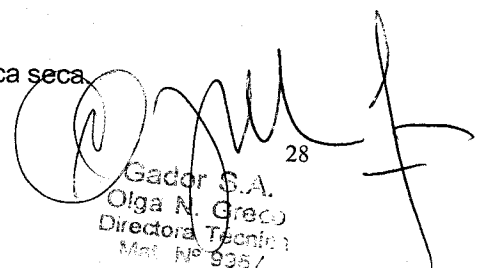
La incidencia de suspensión por reacciones adversas entre los pacientes adolescentes (13 a 17) tratados con lurasidona y con placebo fue del 4% y 8%, respectivamente.

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, redondeada al porcentaje más cercano y con una incidencia superior al placebo) que se registraron durante el tratamiento de corta duración (de hasta 6 semanas en adolescentes con esquizofrenia) fueron las siguientes:

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


GADOR S.A.
Gustavo H. Ostuni
Apoderado
D.N.I. 13.653.713


Gador S.A.
Olga N. Greco
Directora Técnica
Mat. N° 935/28



Infecciones e infestaciones: infección viral (incluye nasofaringitis, gripe, infección viral, infección respiratoria alta), rinitis (incluye rinitis, rinitis alérgica, rinorrea y congestión nasal), dolor orofaríngeo, taquicardia.

Trastornos del Sistema Nervioso Central: somnolencia (incluye hipersomnia, sedación y somnolencia), acatisia, mareos.

● 106

Síntomas Extrapiramidales

Esquizofrenia, adultos

En los estudios controlados con placebo de corta duración en esquizofrenia, 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.


Esquizofrenia, adolescentes

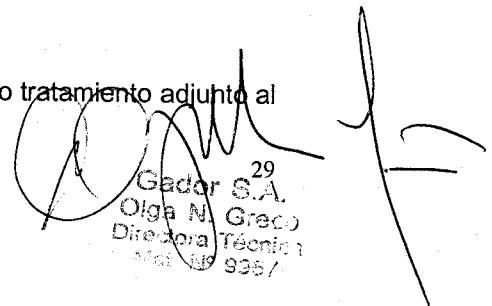
En un estudio controlado con placebo de corta duración en adolescentes con esquizofrenia, la incidencia de SEP, incluidos los eventos relacionados con la acatisia, para los pacientes tratados con lurasidona fue superior en los grupos de tratamiento con 40 mg (10%) y 80 mg (7,7%) que en el grupo que recibió placebo (3,6%); y la incidencia de eventos relacionados con la acatisia para los pacientes tratados con lurasidona fue de 8,9% vs. 1,8% para los que recibieron placebo.

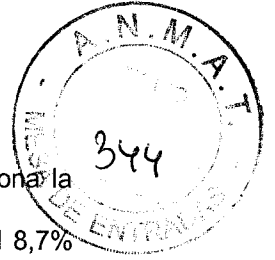
Depresión Bipolar

En estudio controlado con placebo de corta duración en depresión bipolar en monoterapia, 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


GADOR S.A.
Gustavo H. Ostuni
Apoderado
D.N.I. 13.653.713


Gador S.A.
Olga N. Greco
Directora Técnica
Tel. 9357



litio o valproato en depresión bipolar, 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.

106

Distonía

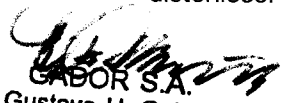
Efecto de la Clase: En individuos susceptibles pueden presentarse síntomas de distonía, contracciones anormales prolongadas de grupos musculares, durante los primeros días de tratamiento. Los síntomas distónicos incluyen: espasmo de los músculos del cuello, que a veces progresa hacia el estrechamiento de la garganta, dificultad para tragar, dificultad para respirar y/o protrusión de la lengua. Si bien estos síntomas pueden ocurrir con dosis bajas, son más frecuentes y de mayor severidad con altas concentraciones y dosis altas de los antipsicóticos de primera generación. Se registra un riesgo elevado de distonía aguda en los varones y en los grupos etarios más jóvenes.

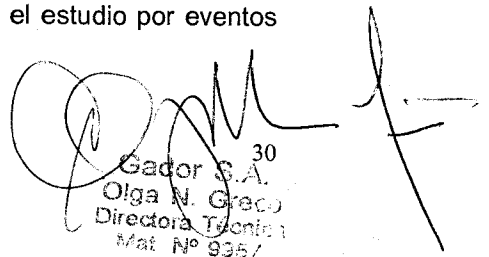
Esquizofrenia, adultos

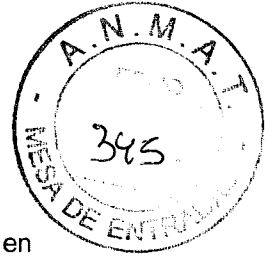
En los estudios clínicos controlados con placebo, de corta duración en esquizofrenia, la distonía se presentó en el 4,2% de los sujetos tratados con lurasidona (0,0% con 20 mg, 3,5% con 40 mg, 4,5% con 80 mg, 6,5% con 120 mg y 2,5% con 160 mg) en comparación con el 0,8% de los sujetos tratados con placebo. Siete sujetos (0,5%) abandonaron los estudios clínicos por eventos distónicos (cuatro estaban recibiendo lurasidona 80 mg/día y tres 120 mg/día).

Esquizofrenia, adolescentes

En un estudio controlado con placebo de corta duración en adolescentes con esquizofrenia, la distonía se presentó en el 1% de los pacientes tratados con lurasidona (1% con 40 mg y 1% con 80 mg) en comparación con el 0% de los pacientes que recibieron placebo. Ningún paciente abandonó el estudio por eventos distónicos.


GADOR S.A.
Gustavo H. Ostuni
Apoderado
D.N.I. 13.653.713


30
Gador S.A.
Olga N. Greco
Directora Técnica
Mat. N° 9357



Depresión Bipolar

En un estudio controlado con placebo, de dosis flexibles y de corta duración en depresión bipolar en monoterapia, la distonía se presentó en el 0,9% de los sujetos tratados con lurasidona (0,0% y 1,8% con 20 a 60 mg/día y con 80 a 120 mg/día respectivamente) en comparación con el 0,0% de los sujetos que recibieron placebo. Ningún sujeto suspendió el estudio clínico por eventos distónicos.

106

En un estudio controlado con placebo, de dosis flexibles y de corta duración en depresión bipolar como tratamiento adjunto al litio o valproato, la distonía se presentó en el 1,1% de los sujetos tratados con lurasidona (20 a 120 mg/día) en comparación con el 0,6% de los sujetos que recibieron placebo. Ningún sujeto suspendió el estudio clínico por eventos distónicos.

Otras Reacciones Adversas Observadas durante la Evaluación Pre comercialización 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).

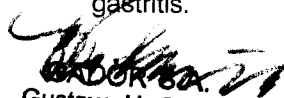
Trastornos de la Sangre y del Sistema Linfático: Poco frecuente: anemia.

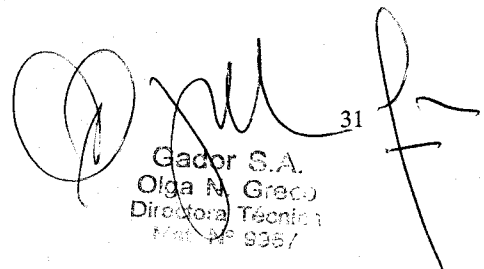
Trastornos Cardíacos: Frecuente: taquicardia; Poco frecuente: bloqueo AV de 1er grado, angina de pecho, bradicardia.

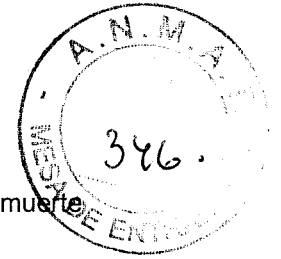
Trastornos del Oído y del Laberinto: Poco frecuente: vértigo.

Trastornos Oculares; Frecuente: visión borrosa.

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


Gustavo H. Ostuni
Apoderado
D.N.I. 13.653.713


Gador S.A.
Olga N. Greco
Directora Técnica
Mat. N° 9367



Trastornos Generales y Alteraciones en el Lugar de Administración: Rara: muerte súbita.

Exploraciones Complementarias: Frecuente: elevación de la creatina fosfocinasa.

Trastornos del Metabolismo y de la Nutrición: Frecuente: disminución del apetito

9106

Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conjuntivo: Rara: rabdomiólisis.

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.

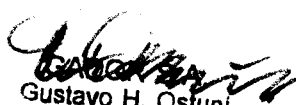
Variaciones en los Parámetros de Laboratorio Clínico

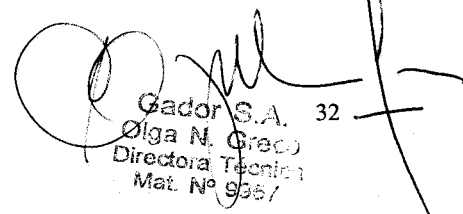
Esquizofrenia, adultos

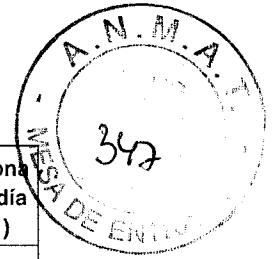
Creatinina Sérica

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 (11/681). 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 en los Estudios en Esquizofrenia


Gustavo H. Ostuni
Apoderado
D.N.I. 13.653.713


Gador S.A. 32
Olga N. Greco
Directora Técnica
Mat. N° 9357



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 160 mg/día (N=121)
Creatinina Sérica Elevada	2%	1%	2%	2%	5%	7%

9106

Esquizofrenia, adolescentes

Creatinina Sérica: En el estudio controlado con placebo, de corta duración, en adolescentes con esquizofrenia, la variación media desde los valores basales en la creatinina sérica fue de -0,009 mg/dl para los pacientes tratados con lurasidona en comparación con +0,017 mg/dl para los pacientes que recibieron placebo. Se produjo una variación en la creatinina de normal a alta (en base a la definición del laboratorio centralizado) en el 7,2% (14/194) de los pacientes tratados con lurasidona y en el 2,9% (3/103) de los que recibieron placebo.

Variaciones en la Creatinina Sérica de Normal al Nivel Basal a Alta en la Evaluación Final del Estudio en Adolescentes con Esquizofrenia			
Parámetro de Laboratorio	Placebo (N=103)	Lurasidona 40 mg/día (N=97)	Lurasidona 80 mg/día (N=97)
Creatinina Sérica Elevada	2,9%	7,2%	7,2%

Depresión bipolar

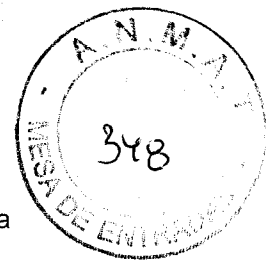
En un estudio controlado con placebo, de dosis flexibles y de corta duración en depresión bipolar en monoterapia, la variación media desde los valores basales en la creatinina sérica fue de +0,01 mg/dl para los pacientes tratados con lurasidona en comparación con -0,02 mg/dl para los pacientes que recibieron 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 en un Estudio en Depresión Bipolar como Monoterapia			
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 pre comercialización controlados con placebo, de corta duración, en

GADON S.A.
 Gustavo F. Ostuni
 Apoderado
 D.N.I. 13.653.713

33
Gadon S.A.
 Olga N. Greco
 Directora Técnica
 Mat. Nº 935/



depresión bipolar 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).

106

Variaciones en la Creatinina Sérica de Normal a Nivel Basal a Alta en la Evaluación Final del Estudio en los Estudios en Depresión Bipolar como Tratamiento Complementario		
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 beneficio/riesgo 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:

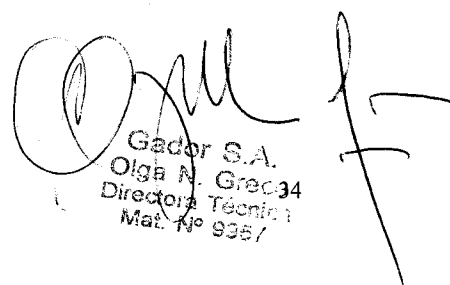
http://sistemas.anmat.gov.ar/aplicaciones_net/fvg_eventos_adversos_nuevo/index.html
m y/o al Departamento de Farmacovigilancia de GADOR S.A. vía email a farmacovigilancia@gador.com o telefónicamente al 0800-220-2273.

SOBREDOSIFICACION

En los estudios clínicos pre comercialización, 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.

Manejo de la Sobredosis


GADOR S.A.
Gustavo H. Ostuni
Apoderado
D.N.I. 13.633.713


Gador S.A.
Olga N. Greco
Directora Técnica
Mat. N° 9357

9106

349



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 disopiramida, la procainamida y la quinidina, en teoría, presentan riesgo de efectos aditivos en la prolongación del intervalo QT cuando se las administra a pacientes con sobredosis aguda de lurasidona. De manera similar, las propiedades alfa-bloqueantes del bretilio podrían ser aditivas a las de lurasidona, provocando 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 embotamiento, convulsiones o reacción distónica de cabeza y cuello después de una sobredosis puede crear un riesgo de aspiración cuando se induce el vómito.

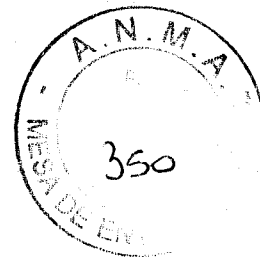
“Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

HOSPITAL DE PEDIATRIA RICARDO GUTIERREZ: (011) 4962-

6666/2247.HOSPITAL ALEJANDRO POSADAS: (011) 4654-6648/4658-7777.

GADOR S.A.
Apoderado
N.I. 13.653.713

Gador S.A.
Olga N. Greco
Directora Técnica
Mat. N° 9957



Optativamente otros Centros de Intoxicaciones”.

PRESENTACIONES

Envases conteniendo 10, 30, 60, 100 y 500 comprimidos recubiertos, siendolos dos últimos de uso hospitalario.

106

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Conservar en su envase original a temperatura desde 15°C hasta 30°C.

“Mantener los medicamentos fuera del alcance de los niños”

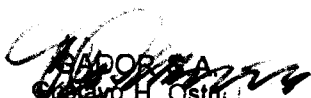
“Este medicamento debe ser usado bajo prescripción médica y no puede repetirse sin nueva receta médica”

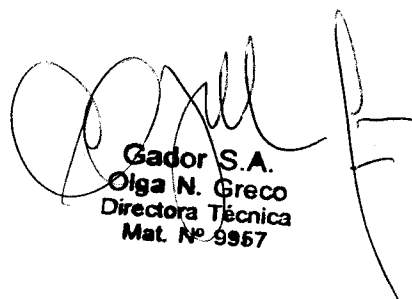
Gador S.A. Darwin 429- C1414CUI-C.A.B.A. Tel: 4858-9000

Directora Técnica: Olga N. Greco – Farmacéutica

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N°58.034

Fecha de última revisión: / /


GADOR S.A.
Gustavo H. Osti
Apoderado
D.N.I. 13.653.713


Gador S.A.
Olga N. Greco
Directora Técnica
Mat. N° 9967