

## DISPOSICIÓN N° 11951



BUENOS AIRES, 25 DE OCTUBRE DE 2016.-

VISTO el Expediente N° 1-0047-2000-000265-15-3 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

CONSIDERANDO:

Que por las referidas actuaciones la firma LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de una nueva especialidad medicinal que será elaborada en la República Argentina.

Que de la mencionada especialidad medicinal existe un producto similar registrado en la República Argentina.

Que las actividades de elaboración y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas en la Ley 16.463 y en los Decretos Nros. 9.763/64 y 150/92 (t.o. 1993) y sus normas complementarias.

Que la solicitud efectuada encuadra en el Artículo 3° del Decreto N° 150/92 (t.o. 1993).

## DISPOSICIÓN N° 11951



Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
ANMAT

Que el INSTITUTO NACIONAL DE MEDICAMENTOS (INAME) emitió los informes técnicos pertinentes en los que constan los Datos Identificatorios Característicos aprobados por cada una de las referidas áreas para la especialidad medicinal cuya inscripción se solicita, los que se encuentran transcritos en el certificado que obra en el Anexo de la presente disposición.

Que asimismo, de acuerdo con lo informado por el INAME, el/los establecimiento/s que realizará/n la elaboración y el control de calidad de la especialidad medicinal en cuestión demuestran aptitud a esos efectos.

Que se aprobaron los proyectos de rótulos y prospectos correspondientes.

Que la DIRECCIÓN GENERAL DE ASUNTOS JURÍDICOS ha tomado la intervención de su competencia.

Que por lo expuesto corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal solicitada.

Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por los Decretos Nros. 1490/92 y 101 del 16 de diciembre de 2015.

Por ello,

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

DISPONE:



Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
ANMAT

## DISPOSICIÓN N° 11951

ARTÍCULO 1º.- Autorízase a la firma LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de la ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de la especialidad medicinal de nombre comercial ALLURAL y nombre/s genérico/s LURASIDONA CLORHIDRATO , la que será elaborada en la República Argentina según los Datos Identificatorios Característicos incluidos en el Certificado que, como Anexo, forma parte integrante de la presente disposición.

ARTÍCULO 2º.-Autorízanse los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s que obran en los documentos denominados: INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE\_VERSION05.PDF / 0 - 12/08/2016 16:30:49, PROYECTO DE PROSPECTO\_VERSION05.PDF / 0 - 12/08/2016 16:30:49, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO\_VERSION03.PDF / 0 - 21/06/2016 10:09:44, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO\_VERSION04.PDF / 0 - 21/06/2016 10:09:44, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO\_VERSION01.PDF - 24/08/2015 15:16:11, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO\_VERSION02.PDF - 24/08/2015 15:16:11 .

ARTÍCULO 3º.- En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: "ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD CERTIFICADO N°", con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.



Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
ANMAT

## DISPOSICIÓN N° 11951

ARTÍCULO 4°.- Con carácter previo a la comercialización de la especialidad medicinal cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción y de control correspondiente.

ARTÍCULO 5°.- La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 1° de la presente disposición será de cinco (5) años contados a partir de la fecha impresa en él.

ARTÍCULO 6°.- Regístrese. Inscríbase el nuevo producto en el Registro de Especialidades Medicinales. Notifíquese electrónicamente al interesado la presente disposición y los proyectos de rótulos y prospectos aprobados. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-2000-000265-15-3



CHIALE Carlos Alberto  
CUIL 20120911113

GET /DevMgmt/DiscoveryTree.xml HTTP/1.1  
Host: 127.0.0.1:8080

**INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE  
CONSULTE A SU MÉDICO**

**ALLURAL**  
**LURASIDONA CLORHIDRATO 40 y 80 mg**  
*Comprimidos recubiertos*  
**Venta Bajo Receta Archivada**  
Industria Argentina

Lea esta información para el paciente antes de comenzar a tomar **ALLURAL** y cada vez que repita la receta ya que puede haber nueva información. Esta información no reemplaza a su conversación con el médico sobre su enfermedad o su tratamiento.

**¿Qué es ALLURAL y para qué se usa?**

**ALLURAL** contiene la sustancia activa lurasidona y pertenece a un grupo de medicamentos denominados antipsicóticos. Se utiliza para tratar los síntomas de la esquizofrenia en adultos de 18 años de edad y mayores. Lurasidona actúa bloqueando los receptores cerebrales sobre los que las sustancias dopamina y serotonina actúan. La dopamina y la serotonina son neurotransmisores (sustancias que permiten a las células nerviosas comunicarse unas con otras) que están implicados en los síntomas de la esquizofrenia. Al bloquear estos receptores, lurasidona ayuda a normalizar la actividad cerebral, reduciendo los síntomas de la esquizofrenia.

La esquizofrenia es un trastorno con síntomas como escuchar, ver o sentir cosas que no existen, tener creencias erróneas, suspicacia exagerada, retraimiento, habla y comportamiento incoherentes y ausencia de emociones. Las personas que sufren este trastorno pueden sentirse deprimidas, angustiadas, culpables o tensas. Este medicamento se utiliza para mejorar sus síntomas de esquizofrenia.

**ALLURAL** también se indica para tratar los síntomas de depresión en pacientes con trastorno bipolar tipo I, también llamado Depresión Bipolar. La lurasidona puede darse como droga única (monoterapia) o asociada a otras como litio o valproato.

**Antes de usar ALLURAL**

**No use ALLURAL si Ud.**

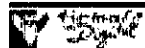
- Es alérgico a lurasidona o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento.
- Está tomando medicamentos que puedan influir en la concentración de lurasidona en la sangre, como:

- medicamentos para infecciones por hongos como itraconazol, ketoconazol (excepto en champú), posaconazol o voriconazol
- medicamentos contra las infecciones, como el antibiótico claritromicina o telitromicina
- medicamentos para la infección por el VIH como cobicistat, indinavir, nelfinavir, ritonavir y saquinavir
- boceprevir y telaprevir (medicamentos para la hepatitis crónica)
- nefazodona (un medicamento para la depresión)
- rifampicina (un medicamento para la tuberculosis)
- carbamazepina, fenobarbital y fenitoína (medicamentos para las convulsiones)
- hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*) (planta medicinal para tratar la depresión)

***Tenga especial cuidado con ALLURAL si***

- tiene Enfermedad de Parkinson o demencia.
  - le han diagnosticado alguna vez una enfermedad cuyos síntomas son fiebre alta y rigidez muscular (también denominada síndrome neuroléptico maligno) o ha sufrido alguna vez rigidez, temblores o problemas de movilidad (síntomas extrapiramidales) o movimientos anormales de la lengua o la cara (discinesia tardía). Debe ser consciente de que estas dolencias pueden ser causadas por este medicamento.
  - sufre enfermedad cardíaca o recibe tratamiento por una enfermedad cardíaca que le hace propenso a la tensión arterial baja o tiene antecedentes familiares de latidos cardíacos irregulares (incluida prolongación del QT).
  - tiene antecedentes de convulsiones o epilepsia.
  - tiene antecedentes de coágulos de sangre, o algún otro miembro de su familia tiene antecedentes de coágulos de sangre, ya que los medicamentos para la esquizofrenia se han asociado con formación de coágulos de sangre.
  - tiene concentraciones elevadas de hormona prolactina en su sangre.
  - sufre diabetes o es propenso a ella.
  - tiene disminuida la función renal.
  - tiene disminuida la función hepática.
  - aumenta de peso.
  - la tensión arterial desciende al levantarse lo que puede provocarle desvanecimientos.
- Si cumple cualquiera de estas condiciones, consulte a su médico, ya que es posible que quiera ajustarle la dosis, vigilarle más estrechamente o interrumpir el tratamiento con **ALLURAL**.

**Niños y adolescentes**



Este medicamento no se recomienda para niños y adolescentes menores de 18 años debido a la falta de datos en estos pacientes.

### ***Toma simultánea de otros medicamentos***

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o podría tener que tomar cualquier otro medicamento. Esto es especialmente importante si está tomando:

- cualquier medicamento que actúe también en el cerebro, ya que sus efectos podrían ser aditivos de forma negativa a los de **ALLURAL** en su cerebro.
- medicamentos que bajen la tensión arterial, ya que este medicamento también puede reducir la tensión arterial.
- medicamentos para la enfermedad de Parkinson y el síndrome de piernas inquietas (p. ej., levodopa), ya que este medicamento puede reducir sus efectos.
- medicamentos que contengan derivados de alcaloides del cornezuelo del centeno (utilizados para tratar las jaquecas), y otros medicamentos como terfenadina y astemizol (utilizados para tratar la fiebre del heno y otros procesos alérgicos), cisaprida (utilizada para tratar los problemas 66 digestivos), pimozida (utilizada para tratar las enfermedades psiquiátricas), quinidina (utilizada para tratar las dolencias cardíacas), bepridilo (utilizado para tratar el dolor torácico).

Informe a su médico si toma cualquiera de estos medicamentos, ya que es posible que tenga que cambiar la dosis de ese medicamento durante el tratamiento con **ALLURAL**.

Los siguientes medicamentos pueden aumentar la concentración de lurasidona en su sangre:

- diltiazem (para tratar la hipertensión)
- eritromicina (para tratar las infecciones)
- fluconazol (para tratar infecciones por hongos)
- verapamilo (para tratar la hipertensión o el dolor torácico).

Los siguientes medicamentos pueden disminuir la concentración de lurasidona en su sangre:

- amprenavir, efavirenz, etravirina (para tratar la infección por VIH)
- aprepitant (para tratar las náuseas y los vómitos)
- armodafinilo, modafinilo (para tratar la somnolencia)
- bosentan (para tratar la presión arterial alta o las úlceras de los dedos)
- nafcilina (para tratar infecciones)
- prednisona (para tratar enfermedades inflamatorias)
- rufinamida (para tratar las convulsiones)



Informe a su médico si toma cualquiera de estos medicamentos, ya que es posible que cambie su dosis de **ALLURAL**.

### **¿Cómo usar ALLURAL?**

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico o farmacéutico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

La dosis inicial recomendada para el tratamiento de la esquizofrenia **es de 40 mg una vez al día.**

Su médico puede aumentar o disminuir la dosis dentro del intervalo de 20 mg a 160 mg una vez al día. La dosis máxima no debe superar los 160 mg una vez al día.

**La dosis inicial recomendada de ALLURAL para los episodios depresores asociados a trastornos bipolares tipo I es de 20 mg. Su médico puede aumentar o disminuir la dosis dentro del rango de 20 a 120 mg. La dosis máxima es de 120 mg/día.**

Su dosis la decidirá su médico y puede depender de:

- cómo responda a una dosis
- si está tomando otros medicamentos
- si tiene problemas de riñón o de hígado.

Tráguese el comprimido entero con agua, a fin de enmascarar su sabor amargo. Debe tomar la dosis de forma regular cada día a la misma hora, para que sea más fácil de recordar. Debe tomar este medicamento con alimentos o justo después de comer, ya que esto ayuda al organismo a absorber el medicamento y permite que actúe mejor.

### **Embarazo y lactancia**

Si está embarazada o en período de lactancia, si cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico antes de utilizar este medicamento.

No debe tomar este medicamento durante el embarazo a menos que lo haya acordado así con su médico.

Si el médico decide que el posible beneficio del tratamiento durante el embarazo justifica el posible riesgo para el niño no nacido, el médico vigilará estrechamente a su hijo después del parto. El motivo es que en los recién nacidos de madres que han utilizado lurasidona en el último trimestre (últimos tres meses) del embarazo pueden aparecer los síntomas siguientes:

- temblores, rigidez o debilidad muscular, somnolencia, agitación, problemas respiratorios y dificultad para alimentarse.

Si su hijo desarrolla cualquiera de estos síntomas, debe consultar a su médico.  
Se desconoce si lurasidona pasa a la leche materna. Informe a su médico si está dando el pecho a su hijo o tiene intención de hacerlo.

#### **Uso en ancianos**

No se requiere ajuste de dosis en los pacientes ancianos con función renal normal. Lurasidona no está aprobado para el tratamiento de pacientes con psicosis relacionada con demencia.

#### **Efectos sobre la capacidad de conducción de vehículos**

Durante el tratamiento con este medicamento pueden producirse somnolencia, mareos y problemas de visión. No conduzca ni maneje herramientas o maquinaria hasta que sepa que este medicamento no le afecta negativamente.

#### **Toma conjunta de ALLURAL con alimentos y bebidas**

Se debe evitar el consumo de alcohol cuando se tome este medicamento, ya que tendrá un efecto negativo aditivo.

No beba zumo de pomelo mientras tome este medicamento. El pomelo puede influir en la acción de este medicamento.

#### **Uso apropiado del medicamento ALLURAL**

##### ***Se olvidó de tomar ALLURAL***

No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas. Si olvida tomar una dosis, tome la dosis siguiente en el día posterior a la dosis olvidada. Si se olvida de dos o más dosis, consulte a su médico.

##### ***Si interrumpe el tratamiento con ALLURAL***

Si deja de tomar este medicamento, perderá sus efectos. No debe dejar de tomar el medicamento a menos que se lo indique su médico, ya que los síntomas pueden reaparecer.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

#### **A tener en cuenta mientras toma ALLURAL**

**¿Cuál es la información más importante que debo saber sobre ALLURAL?**

**ALLURAL puede causar efectos secundarios serios, tales como:**

1. **Aumento del riesgo de muerte en los adultos de edad avanzada que sienten confusión, tienen pérdida de la memoria y han perdido el contacto con la realidad (psicosis relacionada con la demencia).** Los medicamentos como ALLURAL pueden aumentar el riesgo de muerte en los adultos de edad avanzada que sienten confusión, tienen pérdida de la memoria y han perdido el contacto con la realidad (psicosis relacionada con la demencia). ALLURAL no debe utilizarse para el tratamiento de personas con psicosis relacionada con la demencia.
2. **Aumento del riesgo de pensamientos o acciones suicidas (antidepresivos, depresión y otras enfermedades mentales serias y pensamientos o acciones suicidas).**
  - **Hable con su profesional de la salud o con el de su familiar acerca de:**
    - todos los riesgos y beneficios del tratamiento con medicamentos antidepresivos;
    - todas las opciones de tratamiento para la depresión y otras enfermedades mentales serias.
  - **Los medicamentos antidepresivos pueden exacerbar los pensamientos o las acciones suicidas en algunos niños, adolescentes y adultos jóvenes dentro de los primeros meses de tratamiento.**
  - **La depresión y otras enfermedades mentales serias son las causas más importantes de los pensamientos y las acciones suicidas. Algunas personas pueden tener un riesgo particularmente alto de tener pensamientos o acciones suicidas.** Estas son las personas que tienen (o tienen antecedentes familiares) depresión, trastorno bipolar (también llamado enfermedad maniaco-depresiva) o antecedentes de pensamientos o acciones suicidas.
  - **¿Cómo puedo estar atento y tratar de prevenir los pensamientos y las acciones suicidas en mí o en un familiar?**
    - Preste mucha atención a los cambios, en especial, a los cambios súbitos de ánimo, comportamiento, pensamientos o sentimientos. Esto es muy importante cuando se comienza a administrar un antidepresivo o cuando se modifica la dosis.
    - Llame de inmediato al profesional de la salud para informarle cualquier cambio súbito de ánimo, comportamiento, pensamientos o sentimientos.

- Concurra a todas las visitas programadas con el profesional de la salud. Llámelo entre las visitas si es necesario, en especial si tiene alguna inquietud acerca de los síntomas.

**Llame de inmediato al profesional de la salud si usted o su familiar tienen alguno de los siguientes síntomas, en especial si son nuevos, empeoran o lo preocupan:**

- pensamientos sobre el suicidio o la muerte;
- intentos de suicidio;
- depresión, ya sea nueva o que empeore;
- ansiedad, ya sea nueva o que empeore;
- sensación de mucha agitación o inquietud;
- ataques de pánico;
- dificultad para dormir (insomnio);
- irritabilidad, ya sea nueva o que empeore;
- agresividad, enojo o violencia;
- actuar siguiendo impulsos peligrosos;
- aumento extremo de la actividad y la verbosidad (manía);
- otros cambios no habituales del comportamiento o el ánimo.

#### ***Efectos indeseables (adversos)***

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

**Solicite atención médica inmediata** si nota cualquiera de los síntomas siguientes:

- una reacción alérgica intensa consistente en fiebre, hinchazón de boca, cara, labios o lengua, dificultad para respirar, picor, erupción en la piel y, a veces, descenso de la tensión arterial.

Estas reacciones son raras (pueden afectar a 1 de cada 1.000 personas).

- Erupción grave con ampollas que afecta a piel, boca, ojos y genitales (síndrome de Stevens-Johnson)

- Fiebre, sudoración, rigidez muscular y disminución del nivel de conciencia. Estos podrían ser síntomas de una condición conocida como síndrome neuroléptico maligno.

Estas reacciones son raras (pueden afectar a 1 de cada 1.000 personas).

- Coágulos de sangre en las venas, sobre todo de las piernas (sus síntomas son hinchazón, dolor y enrojecimiento de la pierna), que pueden desplazarse por los vasos sanguíneos hasta los pulmones y causar dolor torácico y dificultad para respirar. Si nota alguno de estos síntomas, solicite atención médica de inmediato.

También pueden aparecer los efectos adversos siguientes:

**Muy frecuentes**

- Sensación de agitación e imposibilidad de mantenerse quieto.
- Somnolencia.

**Frecuentes**

- Parkinsonismo: este término médico describe numerosos síntomas, que incluyen aumento de la secreción de saliva o boca muy húmeda, babeo, espasmos al flexionar las extremidades, movimientos corporales lentos, reducidos o difíciles, inexpresividad de la cara, tensión muscular, rigidez de cuello, rigidez muscular, pasos cortos, arrastrados y apresurados y falta de los movimientos normales de los brazos al caminar, guiños oculares persistentes al golpear la frente (reflejo anormal).
- Problemas del habla, movimientos musculares inusuales; una serie de síntomas denominados síntomas extrapiramidales (SEP) que incluirán habitualmente movimientos musculares involuntarios inusuales innecesarios.
- Mareos.
- Espasmos y rigidez muscular.
- Náuseas y vómitos.
- Indigestión.
- Sequedad de boca o exceso de saliva.
- Dolor abdominal.
- Dificultad para dormir, cansancio, agitación y ansiedad.
- Aumento de peso.
- Aumento de las concentraciones de creatina fosfoquinasa (una enzima de los músculos) en los análisis de sangre.
- Aumento de la concentración de creatinina (un marcador de la función del riñón) visto en los análisis de sangre.

**¿Cómo conservar ALLURAL?**

- Conservar en lugar seco a temperatura entre 15 y 30°C.
- Mantener alejado del alcance de los niños.

**Presentación**

**ALLURAL 40 y 80 mg:** envases con 10, 30, 60, 500 y 1000 comprimidos recubiertos, siendo los dos últimos para Uso Hospitalario Exclusivo.

**Si Ud. toma dosis mayores de ALLURAL de las que debiera**

Si tomá más cantidad de este medicamento de lo que debe, consulte a su médico inmediatamente.

Puede sufrir somnolencia, cansancio, movimientos corporales anormales, problemas para permanecer de pie y caminar, mareos por tensión arterial baja y latidos cardíacos anormales.

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

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777.

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247.

Opcativamente otros Centros de Intoxicaciones.

**“Este medicamento ha sido prescripto sólo para su problema médico actual.**

**No lo recomiende a otras personas”.**

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

**<http://anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp>**

**o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234”**

Dirección Técnica: Dr. Luis M. Radici – Farmacéutico.

MEDICAMENTO AUTORIZADO POR EL MINISTERIO DE SALUD.

Certificado N°

Laboratorios CASASCO S.A.I.C.

Boyacá 237 - Ciudad Autónoma de Buenos Aires


***Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no debe repetirse sin una nueva receta médica.***



CHIALE Carlos Alberto  
CUIL 20120911113



SANTARELLI Alejandro  
Co-Director Técnico  
Laboratorios Casasco SAIC  
30501596082



anmat  
LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.  
CUIT 30501596082  
DIRECTORIO

**PROYECTO DE PROSPECTO**  
**ALLURAL**  
**LURASIDONA CLORHIDRATO 40 y 80 mg**  
*Comprimidos recubiertos*  
**Venta Bajo Receta Archivada**  
Industria Argentina

**Fórmulas**

**ALLURAL 40**

Cada comprimido recubierto x 40 mg. contiene

LURASIDONA CLORHIDRATO	40,000 mg
<i>Excipientes</i>	
Almidón pregelatinizado	30,000 mg
Croscarmelosa Sódica	10,000 mg
Manitol	107,000 mg
Crospovidona	10,000 mg
Estearato de Magnesio	3,000mg
Hidroxipropilmetilcelulosa E15	1,750 mg
Polietilenglicol 6000	0,834 mg
Bióxido de Titanio	1,250 mg
Talco	0,958 mg
Povidona K30	0,209 mg

**ALLURAL 80**

Cada comprimido recubierto x 80 mg. contiene

LURASIDONA CLORHIDRATO	80,000 mg
<i>Excipientes</i>	
Almidón pregelatinizado	60,000 mg
Croscarmelosa sódica	20,000 mg
Manitol	214,000 mg
Crospovidona	20,000 mg
Estearato de Magnesio	6,000mg
Hidroxipropilmetilcelulosa E15	3,500 mg
Polietilenglicol 6000	1,667 mg
Bióxido de Titanio	2,500 mg
Talco	1,916 mg

Povidona K30

0,417 mg

### **Acción Terapéutica**

Psicolépticos, antipsicóticos.

Código ATC: N05AE05

### **Indicaciones**

#### ***En esquizofrenia***

**ALLURAL** está indicado para el tratamiento de la esquizofrenia (criterios DSM IV) en adultos de 18 años de edad y mayores.

#### ***En episodios depresivos asociados a trastorno bipolar tipo I***

**-Como monoterapia:** **ALLURAL** está indicado como monoterapia para el tratamiento de pacientes con episodios de depresión mayor asociados a trastorno bipolar tipo I (Depresión Bipolar, criterios DSM IV).

**-Como terapia adyuvante con litio o valproato:** **ALLURAL** está indicado como terapia adyuvante ya sea con litio o valproato en el tratamiento de pacientes con episodios depresivos asociados a trastorno bipolar tipo I (depresión Bipolar, criterios DSM IV).

### **Acción Farmacológica**

Lurasidona es un bloqueante selectivo de los efectos de la dopamina y la monoamina. Lurasidona se une intensamente a los receptores D2 dopaminérgicos y a los receptores 5-HT<sub>2A</sub> y 5-HT<sub>7</sub> con afinidades de unión altas de 0,994, 0,47 y 0,495 nM, respectivamente. Bloquea además los receptores  $\alpha$ <sub>2c</sub>-adrenérgicos y  $\alpha$ <sub>2a</sub>-adrenérgicos con afinidades de unión de 10,8 y 40,7 nM, respectivamente.

Además, lurasidona muestra agonismo parcial en el receptor 5HT-1A con una afinidad de unión de 6,38 nM. Lurasidona no se une a los receptores histaminérgicos ni muscarínicos.

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

Dosis de lurasidona de entre 9 y 74 mg (10-80 mg de hidrocloreuro de lurasidona) administradas a sujetos sanos produjeron una reducción proporcional a la dosis en la unión de 11C-racloprida, un ligando de los receptores D2/D3, en el núcleo caudado, el putamen y la parte ventral del cuerpo estriado detectada mediante tomografía de emisión de positrones.

### **Efectos farmacodinámicos**

#### ***Eficacia clínica y seguridad***

##### ***-En esquizofrenia***



En los principales estudios de eficacia clínica, lurasidona se administró a dosis de 37-148 mg de lurasidona (equivalentes a 40-160 mg de hidrocloreuro de lurasidona).

La eficacia de lurasidona en el tratamiento de la esquizofrenia se comprobó en cinco ensayos multicéntricos, controlados con placebo, doble ciego, de 6 semanas de duración, en sujetos que cumplían los criterios de esquizofrenia del Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales, 12 cuarta edición (DSM-IV). Las dosis de lurasidona, que variaron en los cinco ensayos, oscilaron entre 37 y 148 mg de lurasidona (equivalentes a 40-160 mg de hidrocloreuro de lurasidona) una vez al día.

En los ensayos a corto plazo, el criterio de valoración principal de la eficacia se definió como el cambio medio desde el momento basal a la semana 6 de las puntuaciones totales de la Escala de síndromes positivos y negativos (PANSS), un inventario multi apartado validado que consta de cinco factores para evaluar los síntomas positivos, los síntomas negativos, los pensamientos desorganizados, la hostilidad/excitación incontrolada y la ansiedad/depresión. Lurasidona mostró una eficacia superior a la del placebo en los estudios de fase 3 (véase la tabla 1). Se observó con lurasidona una divergencia importante del placebo ya en el cuarto día. Además, lurasidona fue superior a placebo en el criterio de valoración secundario predefinido de la escala de la impresión clínica global – gravedad (CGI-G). Se confirmó además la eficacia en un análisis secundario de la respuesta al tratamiento (definida como un descenso de la puntuación total de la PANSS respecto a la basal  $\geq 30\%$ ).

**Tabla 1** Estudios en esquizofrenia: Puntuación total de la escala de síndromes positivos y negativos de esquizofrenia (PANSS): cambio desde el momento basal a la semana 6 – MMRM para los estudios D1050229, D1050231 y D1050233: conjunto de datos por intención de tratar.

Estadístico del estudio	Placebo	Dosis de lurasidona				Control activo (a)
		(b) 37 mg	(c) 74 mg	111 mg	148 mg	
Estudio	N=124	N=121	N=118	N=123	--	--
D1050229	96,8	96,5	96,0	96,0	--	--
Media basal	(11,1)	(11,6)	(10,8)	(9,7)		
(DE)	-17,0	-19,2	-23,4	-20,5		
Cambio medio (EE)	(1,8)	(1,7)	(1,8)	(1,8)		
Diferencia del						

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

(a) 15 mg de olanzapina en el estudio D1050231, 600 mg de quetiapina de liberación prolongada (XR) en el estudio D1050233.

N es el número de sujetos por estimación del modelo.

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

(c) Dosis de lurasidona de 37, 74, 111 y 148 mg son equivalentes a 40, 80, 120 y 160 mg de hidrocloreuro de lurasidona.

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

La eficacia del mantenimiento a largo plazo con lurasidona [37 a 148 mg de lurasidona una vez al día (equivalentes a 40-160 mg de hidrocloreuro de lurasidona)] se demostró en un ensayo de no inferioridad de 12 meses con quetiapina de liberación prolongada (XR) (200 a 800 mg una vez al día).

Lurasidona no fue inferior a quetiapina XR en el tiempo hasta recaída de la esquizofrenia. Con lurasidona se observó un pequeño aumento del peso corporal y del índice de masa corporal desde el momento basal hasta el mes 12 (media (DE): 0,73 (3,36) kg y 0,28 (1,17) kg/m<sup>2</sup>, respectivamente) en comparación con quetiapina XR (1,23 (4,56) kg y 0,45 (1,63) kg/m<sup>2</sup>, respectivamente). El efecto global de lurasidona sobre el peso y otros parámetros metabólicos, incluidos los niveles de colesterol total, triglicéridos y glucosa, fue despreciable.

En un ensayo de seguridad a largo plazo, pacientes clínicamente estables fueron tratados con 37 - 111 mg de lurasidona (equivalentes a 40 - 120 mg de hidrocloreuro de lurasidona) o 2 - 6 mg de risperidona. En ese estudio la tasa de recaída en el periodo de 12 meses fue del 20% para lurasidona y del 16% para risperidona. Esta diferencia se aproximó, si bien no alcanzó la significación estadística.

En un ensayo a largo plazo diseñado para evaluar el mantenimiento del efecto, lurasidona fue más eficaz que placebo en el mantenimiento del control de los síntomas así como en retrasar la recaída de la esquizofrenia. Tras haber sido tratados de un episodio agudo y estar estabilizados durante un mínimo de 12 semanas con lurasidona, se procedió a asignar aleatoriamente a los pacientes de forma doble ciego, bien para continuar el tratamiento con lurasidona o con placebo hasta que experimentaran una recaída en los síntomas de esquizofrenia. En el análisis principal de tiempo hasta recaída, en el cual los pacientes que abandonaron sin recaída se censuraron en el momento del abandono, los pacientes tratados con lurasidona mostraron un tiempo significativamente mayor en recaer en comparación con los pacientes tratados con placebo (p=0,039). Los estimados de Kaplan-Meier de la probabilidad de recaída en la semana 28 fueron de 42,2% para lurasidona y de 51,2%

para placebo. La probabilidad de discontinuación por cualquier causa en la semana 28 fue de 58,2% para lurasidona y de 69,9% para placebo (p=0,072).

#### En episodios depresivos asociados a trastorno Bipolar tipo I

##### -En monoterapia

La eficacia de **ALLURAL** en monoterapia fue establecida en estudios a 6 semanas, multicéntricos, randomizados, doble ciego controlados con placebo en pacientes adultos (edad media de 41,5 años rango 18 a 74) que cumplieron criterios del DSM-IV TR para episodios de depresión mayor asociados con trastorno bipolar tipo I, con o sin ciclado rápido, y sin características psicóticas (n=485). Los pacientes fueron randomizados a uno o dos rangos flexibles de dosis de lurasidona (20 a 60 mg/día o 80 a 120 mg/día) o placebo.

El instrumento de valoración primario usado para evaluar síntomas depresivos en este estudio fue la escala de valoración de depresión de Montgomery-Asberg (MADRS) una escala graduada por el clínico de 10 ítems con puntajes totales en el rango de 0 (sin características depresivas) a 60 (puntaje máximo). El objetivo primario fue el cambio con respecto al basal en el puntaje de MADRS a las 6 semanas. El instrumento clave secundario fue la escala Impresión Clínica Global- Trastorno Bipolar- severidad de enfermedad (CGI-BP-S), una escala valuada por el médico que media el estado de enfermedad corriente del sujeto en una escala de 7 puntos, donde un mayor puntaje se asociaba a mayor severidad de enfermedad

Para ambos grupo de dosis, lurasidona fue superior al placebo en reducir los puntajes del MADRS y del CGI-BP-S a las 6 semanas. Los resultados primarios de eficacia se dan en la tabla 2. El rango de dosis más alto (80 a 120 mg/día) no proveyó eficacia adicional en promedio, comparado con el rango más bajo de dosis (20 a 60 mg por día).

##### Como terapia adyuvante con litio o valproato

La eficacia de lurasidona como terapia adyuvante con litio y valproato fue establecida en un estudio de 6 semanas, multicéntrico randomizado, doble ciego controlado con placebo en pacientes adultos (edad media 41,7 años, rango 18 a 72) que tuvieron criterios der DSM-IV-TR para episodios de depresión mayor asociado a trastorno bipolar I, con o sin ciclado rápido y sin características psicóticas (N=340). Los pacientes que permanecieron sintomáticos luego del tratamiento con litio o valproato fueron randomizados a dosis flexibles de lurasidona 20 a 120 mg/día o placebo.

El instrumento primario de puntuación usado para la valoración de los síntomas depresivos en ese estudio fue el MADRS. El punto de valoración primario fue el

cambio con respecto al basal en el puntaje de MADRS a las 6 semanas. El instrumento secundario clave fue la escala CGI-BP-S.

Lurasidona fue superior a placebo en la reducción de los puntajes de MADRS y CGI-BP-S a las 6 semanas, como terapia adyuvante con litio y valproato.

**Tabla 2** Resultados de eficacia primaria para estudios en episodios depresivos asociados a trastorno bipolar (puntajes de MADRS).

Estudio	Grupo de tratamiento	Mediciones primarias de eficacia: MADRS			
		Puntaje medio basal (DE)	CM cambio basal (EE)	Media del	Diferencia <sup>a</sup> sustrayendo el placebo (95% CI)
Estudio en Monoterapia	Lurasidona (20-60 mg/día)*	30,3 (5,0)	-15,4 (0,8)		-4,6 (-6,9, -2,3)
	Lurasidona (80-120 mg/día)*	30,6 (4,9)	-15,4 (0,8)		-4,6 (-6,9, -2,3)
	Placebo	30,5 (5,0)	-10,7 (0,8)		-
Estudio como Terapia adyuvante	Lurasidona (20-120 mg/día)* + Litio o valproato	30,6 (5,3)	-17,1 (0,9)		-3,6 (-6,0, -1,1)
	Placebo + litio o valproato	30,8 (4,8)	-13,5 (0,9)		-

DE: desviación estándar; EE: Error Estándar; CM Media: Cuadrados mínimos IC: intervalo de confianza

<sup>a</sup> Diferencia (droga menos placebo) en el cambio de los cuadrados mínimos con respecto al basal

\*Grupo tratamiento estadísticamente superior al placebo

## Farmacocinética

### Absorción

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

En un estudio sobre el efecto de los alimentos, la C<sub>máx</sub> y el AUC medios de lurasidona aumentaron en unas 2-3 veces y 1,5-2 veces, respectivamente, cuando se

administraba el fármaco con alimentos en comparación con las concentraciones observadas en ayunas.

#### *Distribución*

Tras la administración de 37 mg de lurasidona (equivalentes a 40 mg de hidrocloreto de lurasidona), el volumen de distribución aparente aproximado medio fue de 6000 l. Lurasidona se une fuertemente a las proteínas séricas (~99%).

#### *Biotransformación*

Lurasidona es metabolizada principalmente por la CYP3A4. Las vías de biotransformación principales son la N-desalquilación oxidativa, la hidroxilación del anillo de norbornano y la S-oxidación.

Lurasidona se metaboliza a dos metabolitos activos (ID-14283 e ID-14326) y dos metabolitos no activos (ID-20219 e ID-20220). Lurasidona y sus metabolitos ID-14283, ID-14326, ID-20219 e ID-20220 corresponden aproximadamente al 11,4, 4,1, 0,4, 24 y 11% de la radiactividad en suero, respectivamente.

CYP3A4 es la enzima principal responsable del metabolismo del metabolito activo ID-14283.

Lurasidona y su metabolito activo ID-14283 contribuyen ambos al efecto farmacodinámico a nivel de receptores dopaminérgicos y serotoninérgicos.

Basándose en estudios *in vitro*, lurasidona no es un sustrato de las enzimas CYP1A1, CYP1A2, CYP2A6, CYP4A11, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 o CYP2E1.

*In vitro*, lurasidona no demostró la inhibición directa o débil ( $IC_{50} > 5,9 \mu M$ ) (directa o dependiente del tiempo) de las enzimas del citocromo P450 (CYP) 1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 y CYP3A4. Basándose en estos datos, no se espera que lurasidona afecte a la farmacocinética de los medicamentos que son sustratos de las enzimas CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, y CYP2E1.

Lurasidona es un sustrato *in vitro* de los transportadores de eflujo P-gp o BCRP. Lurasidona no está sujeta a transporte por captación activa por OATP1B1 u OATP1B3. Lurasidona es un inhibidor *in vitro* de P-gp, BCRP y OCT1. No se espera que lurasidona tenga capacidad clínicamente relevante para inhibir los transportadores OATP1B1, OATP1B3, OCT2, OAT1, OAT3, MATE1, MATE2K o BSEP, en base a los datos *in vitro*.

#### *Eliminación*

Tras la administración de lurasidona, la semivida de eliminación fue de 20-40 horas. Después de la administración oral de una dosis radiomarcada, alrededor del 67% de la dosis se recuperaba en las heces, y el 19% en la orina. En orina aparecían

fundamentalmente varios metabolitos, con una excreción renal mínima del compuesto original.

#### *Linealidad/No linealidad*

La farmacocinética de lurasidona es proporcional a la dosis dentro del intervalo de dosis diaria total de 18,5 a 148 mg (equivalentes a 20 a 160 mg de hidrocloreto de lurasidona). Las concentraciones en estado estable de lurasidona se alcanzan en los 7 días siguientes a la instauración de lurasidona.

#### *Farmacocinética en grupos especiales de pacientes*

##### *Personas de edad avanzada*

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

##### *Insuficiencia hepática*

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

##### *Insuficiencia renal*

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

##### *Sexo*

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

##### *Raza*

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

##### *Tabaquismo*

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

##### *Población pediátrica*

La farmacocinética de lurasidona en pacientes pediátricos se investigó en 49 niños de entre 6 y 12 años y en 56 adolescentes de entre 13 y 17 años. Lurasidona se

administró en forma de hidrocloreuro de lurasidona durante 7 días, en dosis diarias de 20, 40, 80, 120 mg (6-17 años) o 160 mg (sólo para 10-17 años). No hubo una clara correlación entre la exposición plasmática obtenida y la edad o el peso corporal. La farmacocinética de lurasidona en pacientes pediátricos de entre 6 y 17 años fue en general, comparable a la observada en adultos.

### **Posología y Modo de administración**

#### ***-En esquizofrenia***

La dosis inicial recomendada de **ALLURAL** es de 40 mg una vez al día. No se requiere titulación de la dosis inicial.

Lurasidona ha demostrado ser efectiva en un rango de dosis entre 40 mg y 160 mg por día.

#### ***-En episodios depresivos asociados a trastorno bipolar tipo I***

La dosis recomendada de iniciación de **ALLURAL** es de 20 mg una vez al día como monoterapia o como terapia adyuvante con litio o valproato. No se requiere titulación de la dosis inicial. **ALLURAL** ha mostrado ser efectivo en el rango de dosis de 20 a 120 mg por día como monoterapia o como terapia adyuvante con litio o valproato. La dosis máxima recomendada, como monoterapia o como terapia adyuvante con litio o valproato es de 120 mg/día.

#### Instrucciones de administración

**ALLURAL** debe ser tomado con comida (por lo menos 350 calorías). La administración con comida incrementa sustancialmente la absorción de **ALLURAL**

Insuficiencia renal: en caso de insuficiencia renal moderada (clearance de creatinina 30 a 50 ml/min) o severa (clearance de creatinina <30 ml/min.), se recomienda una dosis inicial de 20 mg. La dosis en estos pacientes no debe superar los 80 mg/día.

Insuficiencia hepática: se deberá ajustar la dosis en casos de insuficiencia hepática moderada (puntaje de Child-Pugh = 7 a 9) o en insuficiencia hepática severa (Child-Pugh = 10 a 15). La dosis inicial recomendada será de 20 mg. En los casos de insuficiencia hepática moderada no se deberán superar los 80 mg/día y en los casos de insuficiencia hepática severa, no exceder los 40 mg/día.

La eficacia del tratamiento con lurasidona, para el tratamiento de la esquizofrenia, fue establecida en ensayos clínicos en adultos, durante 6 semanas.

#### Ajuste de dosis con drogas concomitantes

- Uso concomitante con inhibidores de la CYP3A4: se recomienda una dosis inicial de 20 mg/día. La dosis de lurasidona no debe exceder los 80 mg/día en combinación con inhibidores moderados de la CYP3A4 como el diltiazem. Lurasidona NO debe ser coadministrado con fuertes inhibidores de la CYP3A4 (p.ej.: ketoconazol).



- Uso concomitante con inductores de la CYP3A4: se recomienda una dosis inicial de 20 mg/día. Lurasidona NO debe administrarse junto a fuertes inductores de la CYP3A4 (por Ej.: rifampicina).

### **Contraindicaciones**

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

### **Advertencias y Precauciones**

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

#### **-Incremento de mortalidad en pacientes de edad avanzada con psicosis relacionada a demencia**

Los pacientes añosos con psicosis relacionada a demencia tratados con drogas antipsicóticas tienen un riesgo incrementado de muerte. El análisis de 17 ensayos controlados con placebo (duración modal de 10 semanas) fundamentalmente en pacientes que tomando drogas antipsicóticas atípicas, mostro un riesgo de muerte en los pacientes tratados con drogas de entre 1,6 a 1,7 veces el riesgo de muerte que los pacientes tratados con placebo. A lo largo del curso de un ensayo controlado típico de 10 semanas la tasa de muerte en los pacientes tratados con drogas fue de alrededor del 4,5% comparado con la tasa del 2,6% en el grupo placebo. No está claro en qué grado este hallazgo de incremento de la mortalidad en estudios observacionales pueda ser atribuida a las drogas antipsicóticas en oposición a algunas características de los pacientes: ALLURAL no está aprobado para el tratamiento de pacientes con psicosis relacionado a demencia.

#### **-Pensamientos y comportamientos suicidas en adolescentes y adultos jóvenes**

Los pacientes tanto adultos como pediátricos con síndrome depresivo mayor pueden experimentar empeoramiento de su depresión y/o aparición de ideación y conducta suicida (suicidalidad) o cambios de conducta inusuales, estén o no tomando medicaciones antidepresivas, y este riesgo puede persistir hasta que ocurra una remisión significativa. En análisis de conjunto de estudios de corto plazo controlados con placebo con drogas antidepresivas (inhibidores selectivos de la recaptación de

serotonina y otras) muestran que estas drogas incrementan el riesgo de pensamiento y conducta suicida (suicidalidad) en niños, adolescentes y adultos jóvenes (edad de 18 a 24 años) con síndrome depresivo mayor y otros trastornos psiquiátricos. Esto no ha sido demostrado en estudios con antidepresivos en adultos mayores de 24 años; hubo una reducción con antidepresivos comparado con placebo en los adultos de 65 años o mayores.

Todos los pacientes que están siendo tratados con antidepresivos por cualquier indicación deben ser monitoreados y observados estrechamente para detectar empeoramiento clínico, suicidalidad o cambios de conducta inusuales especialmente en los meses iniciales del curso de una terapia con drogas y en momentos de cambios de dosis ya sea incrementos o decrementos.

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

*-Reacciones adversas cerebrovasculares incluido accidente cerebrovascular en pacientes añosos con psicosis relacionado a demencia*

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

*-Síndrome neuropéptico maligno*

Se ha descrito un potencial complejo sintomático fatal que se conoce como síndrome neuroléptico maligno en asociación a la administración de drogas antipsicóticas incluida la lurasidona. Las manifestaciones clínicas de este síndrome son la hiperpirexia, la rigidez muscular, el estado mental alterado y la evidencia de inestabilidad autonómica (pulso y presión arterial irregular, taquicardia, diaforesis y disrritmia cardiaca). Se incluyen como signos adicionales incluyen CPK elevada mioglobinuria (rabdmiolisis) e insuficiencia renal aguda. El manejo de este síndrome incluye 1) la inmediata discontinuación de las drogas antipsicóticas y de otras drogas no esenciales para la terapia concurrente; 2) tratamiento sintomático intensivo y monitoreo médico; y 3) tratamiento de cualquier problema médico concomitante serio para los cuales halla un tratamiento específico disponible. No hay acuerdo general sobre tratamientos farmacológicos específicos para este síndrome.

### -Discinesia tardía

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

### -Cambios metabólicos

Las drogas antipsicóticas atípicas se han asociado a cambios metabólicos que incrementan el riesgo cardiovascular y cerebrovascular. Estos cambios metabólicos incluyen: hiperglucemia, dislipemia, y ganancia de peso.

Hiperglucemia y diabetes mellitus: En pacientes tratados con antipsicóticos atípicos se han reportado hiperglucemia y en algunos casos extremos cetoacidosis o coma hiperosmolar y muerte. En los ensayos clínicos con lurasidona se han notificados en casos excepcionales reacciones adversas relacionadas con glucosa, como aumento de la glucemia. Se aconseja la vigilancia clínica apropiada de los pacientes diabéticos y de los que tengan factores de riesgo para el desarrollo de diabetes mellitus.

En los pacientes con diagnóstico establecido de diabetes que comienzan con antipsicóticos atípicos debe monitorearse regularmente el control de la glucosa para detectar eventuales agravamientos.

Dislipemia: alteraciones indeseables de los lípidos se han observado en pacientes tratados con antipsicóticos atípicos. En el caso específico de lurasidona no hay estudios que asocien claramente el uso de esta droga con el incremento de este riesgo.

Ganancia de peso: la ganancia de peso se ha observado en pacientes que usan antipsicóticos atípicos. Se recomienda el monitoreo del peso durante su uso.

### -Hiperprolactinemia

Lurasidona eleva las concentraciones de prolactina debido al antagonismo de los receptores D2 de dopamina.

### -Leucopenia, neutropenia y agranulocitosis

Se ha reportado leucopenia/neutropenia durante el tratamiento con agentes antipsicóticos. La agranulocitosis (incluyendo casos fatales) ha sido reportada con otros agentes de esta clase terapéutica. Se mencionan como posibles factores de riesgo para la producción de leucopenia/neutropenia la preexistencia de conteos bajos de glóbulos blancos y la historia de leucopenia/neutropenia inducidas por drogas. En los pacientes con estos antecedentes se debe monitorear frecuentemente el conteo de glóbulos blancos durante los primeros meses de la terapia con lurasidona, y ésta debe discontinuarse al primer signo de disminución del conteo de glóbulos blancos, en

ausencia de otros factores causales. Los pacientes con neutropenia deben monitorearse cuidadosamente buscando la aparición de fiebre u otros signos y síntomas de infección, para tratarlos rápidamente si tales síntomas y signos ocurrieran. Los pacientes con neutropenia severa (conteo absoluto de neutrófilos  $< 1.000/\text{mm}^3$ ) deben discontinuar la lurasidona y debe continuarse el monitoreo de los glóbulos blancos hasta su recuperación.

#### -Enfermedad de Parkinson

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

#### -Síntomas extrapiramidales (SEP)

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

#### -Trastornos cardiovasculares/prolongación del QT

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

#### -Convulsiones

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

#### -Tromboembolismo venoso

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

#### -Hipotensión ortostática/síncope

Lurasidona puede causar hipotensión ortostática, debido quizás a su antagonismo de los receptores  $\alpha 1$ -adrenérgicos. Se debe considerar la vigilancia de las constantes vitales ortostáticas en pacientes vulnerables de padecer hipotensión.

#### - Impedimento cognitivo y motor potencial

Lurasidona, como otros antipsicóticos, tiene la potencialidad de alterar el juicio y las habilidades motoras y de pensar. Se debe tener precaución cuando se opera maquinaria riesgosa, incluyendo vehículos motores hasta estar seguros de que **ALLURAL** no las afecta en forma adversa.

#### -Desregulación de la temperatura corporal

Se ha atribuido a los antipsicóticos la posibilidad de producir una disrupción en la habilidad del cuerpo de reducir la temperatura corporal central. Se aconseja un cuidado apropiado cuando se prescriba ALLURAL a pacientes que puedan pasar por condiciones que aumenten la temperatura corporal central ej. ejercicio intenso, exposición a temperaturas extremas, medicación concomitante con actividad colinérgica y en sujetos sometidos a deshidratación.

#### -Disfagia

La dismotilidad esofágica y la aspiración se han asociado al uso de drogas antipsicóticas. La neumonía por aspiración es una causa común de morbilidad en pacientes añosos en particular aquellos con enfermedad de Alzheimer avanzada. **ALLURAL** y otras drogas antipsicóticas deben ser usadas con precaución en pacientes con riesgo de neumonía aspirativa.

#### -Insuficiencia renal

Se recomienda ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal moderada y grave y en pacientes con ERT. No se ha investigado el uso en pacientes con ERT, por lo que lurasidona no debe utilizarse en ellos a menos que los posibles efectos beneficiosos superen a los posibles riesgos. Si se utiliza en pacientes con ERT, se aconseja vigilancia clínica.

#### -Insuficiencia hepática

Se recomienda ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática moderada y grave (Child-Pugh clase B y C). Se recomienda precaución en los pacientes con alteraciones graves de la función hepática.

#### Interacción con el zumo de pomelo

Se debe evitar el zumo de pomelo durante el tratamiento con lurasidona.

#### Embarazo

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

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

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

#### Lactancia

Lurasidona se excretaba en la leche de las ratas durante la lactación. Se desconoce si lurasidona o sus metabolitos se excretan en la leche materna. Sólo debe considerarse la lactancia en las mujeres que reciban ALLURAL si el posible efecto beneficioso del tratamiento justifica el potencial riesgo para el niño.

#### Fertilidad

Estudios realizados en animales han demostrado varios efectos sobre la fertilidad, relacionados principalmente con el aumento de la prolactina, que no se consideran relevantes para la reproducción humana.

Uso en Pediatría: no se ha establecido la seguridad y la eficacia de lurasidona en niños menores de 18 años, con los datos actualmente disponibles no se puede hacer una recomendación posológica.

Uso en Geriatría: la dosis recomendada en pacientes de edad avanzada, con función renal normal ( $CrCl \geq 80$  ml/min) son las mismas que para los adultos con función renal normal. Sin embargo, dado que los pacientes de edad avanzada pueden tener la función renal disminuida, pueden necesitarse ajustes de la dosis en función del estado de su función renal.

Se dispone de datos limitados en personas de edad avanzada tratadas con dosis más altas de lurasidona, Se debe tener precaución cuando se trate a pacientes  $\geq 65$  años con dosis más altas de ALLURAL.

#### Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de lurasidona sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña. Se debe desaconsejar a los pacientes el manejo de maquinaria peligrosa, incluidos vehículos a motor, hasta que estén razonablemente seguros de que lurasidona no les afecta negativamente.

#### Interacciones medicamentosas

##### *Interacciones farmacodinámicas*

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

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

#### *Interacciones farmacocinéticas*

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

#### *Posibilidades de que otros medicamentos afecten a lurasidona*

Lurasidona y su metabolito activo ID-14283 contribuyen al efecto farmacodinámico en los receptores dopaminérgicos y serotoninérgicos. Lurasidona y su metabolito activo ID-14283 son principalmente metabolizados por la CYP3A4.

#### *Inhibidores de CYP3A4*

Lurasidona está contraindicada con los inhibidores potentes de la CYP3A4 (p. ej., boceprevir, claritromicina, cobicistat, indinavir, itraconazol, ketoconazol, nefazodona, nelfinavir, posaconazol, ritonavir, saquinavir, telaprevir, telitromicina, voriconazol).

La administración concomitante de lurasidona con el inhibidor potente de la CYP3A4 ketoconazol originó un aumento en nueve veces y en 6 veces la exposición a lurasidona y a su metabolito activo ID-14283 respectivamente.

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

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

#### *Inductores de CYP3A4*

Lurasidona está contraindicada con los inductores potentes de la CYP3A (p. ej., carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, rifampicina, hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*)).

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

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

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

#### *Transportadores*

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

#### *Posibilidades de que lurasidona afecte a otros medicamentos*

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

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

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

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

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

Un estudio de interacción farmacológica clínica en el que se investigó el efecto de la administración concomitante de lurasidona en pacientes que tomaban anticonceptivos



orales combinados, incluidos norgestimato y etinilestradiol, indicó que lurasidona no tenía efectos clínicos ni estadísticamente significativos en la farmacocinética del anticonceptivo ni en los niveles de la globulina transportadora de hormonas sexuales (SHBG). Por consiguiente, lurasidona puede administrarse junto con anticonceptivos orales.

## Reacciones adversas

### Resumen del perfil de seguridad

La seguridad de lurasidona se ha evaluado en dosis de 18,5-148 mg en estudios clínicos realizados en pacientes con esquizofrenia tratados durante un máximo de 52 semanas y tras la comercialización. Las reacciones adversas al medicamento (RAM) más frecuentes ( $\geq 10\%$ ) fueron acatisia y somnolencia, que estuvieron relacionadas con la dosis hasta los 111 mg diarios.

### Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas al medicamento (RAM) basadas en los datos agrupados y mostradas por el sistema de clasificación de órganos y término preferido se enumeran a continuación. La incidencia de RAM notificadas en los ensayos clínicos se muestra por categoría de frecuencia. Se emplean los términos y las frecuencias siguientes: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ), raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1000$ ), muy raras ( $< 1/10.000$ ) y de frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se presentan en la Tabla 3 por orden descendente de gravedad dentro de cada grupo de frecuencia.

Tabla 3

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

metabolismo y de la nutrición		peso	apetito Aumento de la glucemia		
Trastornos psiquiátricos		Insomnio Agitación Ansiedad Desasosiego	Pesadillas Catatonía		Comportamiento suicida**** Ataque de pánico**** Trastornos del sueño****
Trastornos del sistema nervioso	Acatisia Somnolencia*	Parkinsonismo** Mareos Distonía*** Discinesia	Letargia Disartria Discinesia tardía	Síndrome neuroléptico maligno (SNM)	Convulsiones****
Trastornos oculares			Visión borrosa		
Trastornos del oído y del laberinto					Vértigo****
Trastornos cardíacos			Taquicardia		Angina**** Bloqueo AV de primer grado**** Bradycardia****
Trastornos vasculares			Hipertensión Hipotensión Hipotensión ortostática Sofocos Aumento de la presión arterial		
Trastornos gastrointestinales		Náuseas Vómitos Dispepsia Hipersecreción salivar Sequedad de boca Dolor abdominal	Flatulencia		Diarrea**** Disfagia**** Gastritis****

		superior Molestias gástricas			
Trastornos hepatobiliares			Elevación de la alanina aminotransferasa		
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			Hiperhidrosis		Erupción**** Prurito**** Angiedema**** Síndrome de Stevens-Johnson
Trastornos musculo- esqueléticos y del tejido conjuntivo		Rigidez musculo- esquelética Aumento de la creatina fosfocinasa en sangre	Rigidez articular Mialgia Dolor de cuello Dolor de espalda	Rabdomió lisis	
Trastornos renales y urinarios		Creatinina sérica incrementada	Disuria		Insuficiencia renal****
Embarazo, puerpe-rio y enfermedades perinatales					Síndrome de abstinencia de fármacos neonatal
Trastornos del aparato reproductor y de la mama			Elevación de la prolactina en sangre		Crecimiento mamario**** Dolor mamario**** Galactorrea**** Disfunción eréctil**** Amenorrea**** Dismenorrea****
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de adminis-		Cansancio	Alteración de la marcha		Muerte súbita atribuible a enfermedad cardiovascular subyacente

tración					observada durante el programa de desarrollo clínico****
---------	--	--	--	--	---

\*Somnolencia abarca los términos de reacciones adversas siguientes: hipersomnia, hipersomnolencia, sedación y somnolencia

\*\*Parkinsonismo abarca los términos de reacciones adversas siguientes: bradicinesia, rigidez en rueda dentada, babeo, trastorno extrapiramidal, hipocinesia, rigidez muscular, parkinsonismo, retraso psicomotor y temblor.

\*\*Distonía abarca los términos de reacciones adversas siguientes: distonía, crisis oculógira, distonía oromandibular, espasmo de la lengua, torticolis y trismo.

\*\*\*\*RAM observadas en estudios de fase 2 y 3 controlados y no controlados; sin embargo, su incidencia es demasiado baja para calcular frecuencias.

#Hipersensibilidad puede abarcar síntomas tales como hinchazón de garganta, inflamación de la lengua, urticaria, o síntomas de angioedema, erupción cutánea o prurito (recogidos en Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo en la Tabla 3).

#### *Descripción de algunas reacciones adversas*

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

#### *Acontecimientos de interés para la clase*

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

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

Se observa un riesgo elevado de distonía aguda en los varones y en los grupos de menor edad.

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

#### *Notificación de sospechas de reacciones adversas*

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento.

### **Sobredosificación**

#### *Tratamiento de la sobredosis*

No existe antídoto específico para lurasidona, por lo que deben instaurarse las medidas de soporte adecuadas y deben continuarse la supervisión y la vigilancia médicas hasta que el paciente se recupere.

Se debe iniciar de inmediato vigilancia cardiovascular, incluida vigilancia electrocardiográfica continua para posibles arritmias. Si se administra tratamiento antiarrítmico, disopiramida, procainamida y quinidina llevan aparejado un riesgo teórico de efectos de prolongación del QT cuando se administran en pacientes con una sobredosis aguda de lurasidona. De modo análogo, las propiedades alfabloqueantes del bretilio podrían ser aditivas a las de lurasidona, originando hipotensión problemática.

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

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

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

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

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777.

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247.

Optativamente otros Centros de Intoxicaciones.

### Presentación

**ALLURAL 40 y 80:** envases con 10, 30, 60, 500 y 1.000 comprimidos recubiertos, siendo los dos últimos para Uso Hospitalario Exclusivo.

Fecha de última revisión: .././..

***Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no debe repetirse sin una nueva receta médica.***

### Forma de conservación

- Conservar en lugar seco a temperatura entre 15 y 30°C.
- Mantener alejado del alcance de los niños.

Dirección Técnica: Dr. Luis M. Radici – Farmacéutico.

MEDICAMENTO AUTORIZADO POR EL MINISTERIO DE SALUD.

Certificado N°

Laboratorios CASASCO S.A.I.C.

Boyacá 237 - Ciudad Autónoma de Buenos Aires



CHIALE Carlos Alberto  
CUIL 20120911113



SANTARELLI Alejandro  
Co-Director Técnico  
Laboratorios Casasco SAIC  
30501596082



LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.  
CUIT 30501596082  
DIRECTORIO

**PROYECTO DE ROTULO PRIMARIO**

**ALLURAL**  
**LURASIDONA CLORHIDRATO 40 mg**  
*Comprimidos recubiertos*

Laboratorios CASASCO S.A.I.C.

Lote N°

Vencimiento



CHIALE Carlos Alberto  
CUIL 20120911113



SANTARELLI Alejandro  
Co-Director Técnico  
Laboratorios Casasco SAIC  
30501596082



CARAMÉS Adriana Claudia  
APODERADA  
LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.  
30-50159608-2

**PROYECTO DE ROTULO PRIMARIO**

**ALLURAL**  
**LURASIDONA CLORHIDRATO 80 mg**  
*Comprimidos recubiertos*

Laboratorios CASASCO S.A.I.C.

Lote N°

Vencimiento



CHIALE Carlos Alberto  
CUIL 20120911113



SANTARELLI Alejandro  
Co-Director Técnico  
Laboratorios Casasco SAIC  
30501596082



CARAMÉS Adriana Claudia  
APODERADA  
LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.  
30-50159608-2



**PROYECTO DE ROTULO PRIMARIO**

**ALLURAL**

**LURASIDONA CLORHIDRATO 80 mg**

*Comprimidos recubiertos*

Laboratorios CASASCO S.A.I.C.

Lote N°

Vencimiento



CHIALE Carlos Alberto  
CUIL 20120911113



SANTARELLI Alejandro  
Co-Director Técnico  
Laboratorios Casasco SAIC  
30501596082



CARAMÉS Adriana Claudia  
APODERADA  
LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.  
30-50159608-2

**PROYECTO DE ROTULO**  
**ALLURAL**  
**LURASIDONA CLORHIDRATO 40 mg**  
*Comprimidos recubiertos*

**Venta Bajo Receta Archivada**

Industria Argentina

**Contenido:** 10 comprimidos recubiertos.

**Fórmula**

Cada comprimido recubierto contiene

LURASIDONA CLORHIDRATO	40,000 mg
Excipientes	
Almidón pregelatinizado	30,000 mg
Croscarmelosa Sódica	10,000 mg
Manitol	107,000 mg
Crospovidona	10,000 mg
Estearato de Magnesio	3,000mg
Hidroxipropilmetilcelulosa E15	1,750 mg
Polietilenglicol 6000	0,834 mg
Bióxido de Titanio	1,250 mg
Talco	0,958 mg
Povidona K30	0,209 mg

**Posología:** ver prospecto interno.

**Forma de conservación**

- Conservar en lugar seco a temperatura entre 15 y 30 °C.
- Mantener alejado del alcance de los niños.

Dirección Técnica: Dr. Luis M. Radici – Farmacéutico.

MEDICAMENTO AUTORIZADO POR EL MINISTERIO DE SALUD

Certificado N°

Lote N°

Fecha de vencimiento:



Firma Digital

CHIALE Carlos Alberto  
CUIL 20120911113



Laboratorios CASASCO S.A.I.C.

Av. Corrientes 237 - Ciudad Autónoma de Buenos Aires

El mismo rótulo llevará el envase con 30, 60, 500 y 1.000 comprimidos recubiertos, siendo el mismo para Uso Hospitalario Exclusivo.  
COSTANZO Ricardo Felipe  
Co-Director Técnico  
Laboratorios Casasco SAIC  
Gerencia General



Firma Digital  
CARAMES Adriana Claudia  
APODERADA  
LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.  
30-50159608-2

**PROYECTO DE ROTULO**  
**ALLURAL**  
**LURASIDONA CLORHIDRATO 80 mg**  
*Comprimidos recubiertos*

**Venta Bajo Receta Archivada**

Industria Argentina

**Contenido:** 10 comprimidos recubiertos.

**Fórmula**

Cada comprimido recubierto contiene

LURASIDONA CLORHIDRATO	80,000 mg
Excipientes	
Almidón pregelatinizado	60,000 mg
Croscarmelosa sódica	20,000 mg
Manitol	214,000 mg
Crospovidona	20,000 mg
Estearato de Magnesio	6,000mg
Hidroxipropilmetilcelulosa E15	3,500 mg
Polietilenglicol 6000	1,667 mg
Bióxido de Titanio	2,500 mg
Talco	1,916 mg
Povidona K30	0,417 mg

**Posología:** ver prospecto interno.

**Forma de conservación**

- Conservar en lugar seco a temperatura entre 15 y 30 °C.
- Mantener alejado del alcance de los niños.

Dirección Técnica: Dr. Luis M. Radici – Farmacéutico.

MEDICAMENTO AUTORIZADO POR EL MINISTERIO DE SALUD.

Certificado N°

Lote N°

Fecha de vencimiento:



CHIALE Carlos Alberto  
CUIL 20120911113

Laboratorios CASASCO S.A.I.C.  
Ayacá 237 - Ciudad Autónoma de Buenos Aires  
El presente mismo rótulo llevará el envase con 30, 60, 90 o 120 comprimidos recubiertos, siendo los dos últimos para Uso Hospitalario Exclusivo.  
**COSTANZO Ricardo Felipe**  
Co Director Técnico  
Laboratorios Casasco SAIC  
Gerencia General

**CARAMÉS Adriana Claudia**  
APODERADA  
LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.  
30-50159608-2



26 de octubre de 2016

**DISPOSICIÓN N° 11951**

**CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO  
DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)**

**CERTIFICADO N° 58153**

**TROQUELES**

**EXPEDIENTE N° 1-0047-2000-000265-15-3**

Datos Identificatorios Característicos de la Forma Farmacéutica

Troquel

LURASIDONA CLORHIDRATO 40 mg - COMPRIMIDO RECUBIERTO

643268

LURASIDONA CLORHIDRATO 80 mg - COMPRIMIDO RECUBIERTO

643271

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Tecnología Médica  
Av. Belgrano 1480

INAME  
Av. Corrientes 2192

INAL  
Estados Unidos 25

Edificio Central  
Av. de Mayo 869



SORANNA SANTIAGO Matias  
Horacio  
CUIL 20345159798



Buenos Aires, 25 DE OCTUBRE DE 2016.-

DISPOSICIÓN N° 11951

ANEXO

**CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO  
DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)**

**CERTIFICADO N° 58153**

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

**1. DATOS DE LA EMPRESA TITULAR DEL CERTIFICADO**

Razón Social: LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C

N° de Legajo de la empresa: 6542

**2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL**

Nombre comercial: ALLURAL

Nombre Genérico (IFA/s): LURASIDONA CLORHIDRATO

Concentración: 80 mg

Forma farmacéutica: COMPRIMIDO RECUBIERTO

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o porcentual

**Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)**

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Tecnología Médica  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

INAME  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

INAL  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

Edificio Central  
Av. de Mayo 869  
(C1084AAD), CABA

LURASIDONA CLORHIDRATO 80 mg

**Excipiente (s)**

CROSPROVIDONA 20 mg NÚCLEO 1  
ALMIDON PREGELATINIZADO 60 mg NÚCLEO 1  
CROSCARMELOSA SÓDICA 20 mg NÚCLEO 1  
MANITOL 214 mg NÚCLEO 1  
ESTEARATO DE MAGNESIO 6 mg NÚCLEO 1  
POLIETILENGLICOL 6000 1,667 mg CUBIERTA 1  
POVIDONA K 30 0,417 mg CUBIERTA 1  
HIDROXIPROPILMETILCELULOSA E-15 3,5 mg CUBIERTA 1  
DIOXIDO DE TITANIO 2,5 mg CUBIERTA 1  
TALCO 1,916 mg CUBIERTA 1

Origen y fuente del/de los Ingrediente/s Farmacéutico/s Activo/s: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO

Envase Primario: BLISTER ALU/PVC-PCTFE (ACLAR)

Contenido por envase primario: BLISTER CONTENIENDO 10 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: ENVASE CONTENIENDO 10 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

ENVASE CONTENIENDO 30 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

ENVASE CONTENIENDO 60 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

ENVASE CONTENIENDO 500 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

ENVASE CONTENIENDO 1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Presentaciones: 10, 30, 60, 500 DE USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO, 1000 DE USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO

Período de vida útil: 24 MESES

Forma de conservación: Desde 15° C hasta 30° C

Otras condiciones de conservación: No corresponde

FORMA RECONSTITUIDA

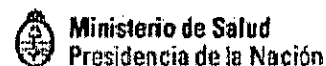
Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Tecnología Médica  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

INAME  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

INAL  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

Edificio Central  
Av. de Mayo 869  
(C1084AAD), CABA



Tiempo de conservación: No corresponde

Forma de conservación: No corresponde

Otras condiciones de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA

Código ATC: N05AE05

Acción terapéutica: PSICOLÉPTICOS

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: En esquizofrenia ALLURAL está indicado para el tratamiento de la esquizofrenia (criterios DSM IV) en adultos de 18 años de edad y mayores. En episodios depresivos asociados a trastorno bipolar tipo I -Como monoterapia: ALLURAL está indicado como monoterapia para el tratamiento de pacientes con episodios de depresión mayor asociados a trastorno bipolar tipo I (Depresión Bipolar, criterios DSM IV). -Como terapia adyuvante con litio o valproato: ALLURAL está indicado como terapia adyuvante ya sea con litio o valproato en el tratamiento de pacientes con episodios depresivos asociados a trastorno bipolar tipo I (depresión Bipolar, criterios DSM IV).

### 3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

#### Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

##### a) Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.	6112/16	AV. BOYACA 237	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

##### b) Acondicionamiento primario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.	6112/16	AV. BOYACA 237	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Tecnología Médica  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

INAME  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

INAL  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

Edificio Central  
Av. de Mayo 869  
(C1084AAD), CABA



**c) Acondicionamiento secundario:**

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.	6112/16	AV. BOYACA 237	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

Nombre comercial: ALLURAL

Nombre Genérico (IFA/s): LURASIDONA CLORHIDRATO

Concentración: 40 mg

Forma farmacéutica: COMPRIMIDO RECUBIERTO

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o porcentual

**Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)**

LURASIDONA CLORHIDRATO 40 mg

**Excipiente (s)**

ALMIDON PREGELATINIZADO 30 mg NÚCLEO 1  
CROSCARMELOSA SODICA 10 mg NÚCLEO 1  
MANITOL 107 mg NÚCLEO 1  
CROSPROVIDONA 10 mg NÚCLEO 1  
ESTEARATO DE MAGNESIO 3 mg NÚCLEO 1  
HIDROXIPROPILMETILCELULOSA E-15 1,75 mg CUBIERTA 1  
POLIETILENGLICOL 6000 0,834 mg CUBIERTA 1  
DIOXIDO DE TITANIO 1,25 mg CUBIERTA 1  
POVIDONA K 30 0,209 mg CUBIERTA 1  
TALCO 0,958 mg CUBIERTA 1

Origen y fuente del/de los Ingrediente/s Farmacéutico/s Activo/s: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO

Envase Primario: BLISTER ALU/PVC-PCTFE (ACLAR)

Contenido por envase primario: BLISTER CONTENIENDO 10 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Tecnología Médica  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

INAME  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

INAL  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

Edificio Central  
Av. de Mayo 869  
(C1084AAD), CABA



Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: BLISTER CONTENIENDO 10 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

BLISTER CONTENIENDO 30 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

BLISTER CONTENIENDO 60 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

BLISTER CONTENIENDO 500 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

BLISTER CONTENIENDO 1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Presentaciones: 10, 30, 60, 500 DE USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO, 1000 DE USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO

Período de vida útil: 24 MESES

Forma de conservación: Desde 15° C hasta 30° C

Otras condiciones de conservación: No corresponde

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

Forma de conservación: No corresponde

Otras condiciones de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA

Código ATC: N05AE05

Acción terapéutica: PSICOLÉPTICOS

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: En esquizofrenia ALLURAL está indicado para el tratamiento de la esquizofrenia (criterios DSM IV) en adultos de 18 años de edad y mayores. En episodios depresivos asociados a trastorno bipolar tipo I -Como monoterapia: ALLURAL está indicado como monoterapia para el tratamiento de pacientes con episodios de depresión mayor asociados a trastorno bipolar tipo I (Depresión Bipolar, criterios DSM IV). -Como terapia adyuvante con litio o valproato: ALLURAL está indicado como terapia adyuvante ya sea con litio o valproato en el tratamiento de pacientes con episodios depresivos asociados a trastorno bipolar

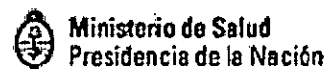
Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Tecnología Médica  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

INAME  
Av. Caseros 2151  
(C1264AAD), CABA

INAL  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

Edificio Central  
Av. de Mayo 869  
(C1084AAD), CABA



tipo I (depresión Bipolar, criterios DSM IV).

### 3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

#### Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

##### a) Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.	6112/16	AV. BOYACA 237	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

##### b) Acondicionamiento primario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.	6112/16	AV. BOYACA 237	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

##### c) Acondicionamiento secundario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.	6112/16	AV. BOYACA 237	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

El presente Certificado tendrá una validez de cinco (5) años a partir de la fecha del mismo.

Expediente N°: 1-0047-2000-000265-15-3

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Tecnología Médica  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

INAME  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

INAL  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

Edificio Central  
Av. de Mayo 869  
(C1084AAD), CABA



CHIALE Carlos Alberto  
CUIL 20120911113

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Tecnología Médica  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

INAME  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

INAL  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

Edificio Central  
Av. de Mayo 869  
(C1084AAD), CABA