



**República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional**  
2019 - Año de la Exportación

**Disposición**

**Número:**

**Referencia:** EX-2019-06925158-APN-DGA#ANMAT

---

VISTO el Expediente EX-2019-06925158-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma BALIARDA SA solicita la aprobación de nuevos proyectos de rótulos, prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada LUSTONA / LURASIDONA CLORHIDRATO, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS / LURASIDONA CLORHIDRATO 20 mg, 40 mg, 60 mg, 80 mg y 120 mg; aprobada por Certificado N° 50402.

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 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 N° 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. – Autorízase a la firma BALIARDA SA propietaria de la Especialidad Medicinal denominada LUSTONA / LURASIDONA CLORHIDRATO, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS / LURASIDONA CLORHIDRATO 20 mg, 40 mg, 60 mg, 80 mg y 120 mg; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2019-78352261-APN-DERM#ANMAT; e información para el paciente obrante en el documento IF-2019-78354610-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 50402, cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición y rótulos, prospectos e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EX-2019-06925158-APN-DGA#ANMAT



064

BALIARDA S.A.

Proyecto de Prospecto

**LUSTONA 20 / 40 / 60 / 80 / 120****LURASIDONA 20 / 40 / 60 / 80 / 120 mg**

Comprimidos recubiertos

Industria Argentina

Expendio bajo receta archivada

**FORMULA**

Cada comprimido recubierto de LUSTONA 20 contiene:

Lurasidona clorhidrato 20,0 mg

Excipientes: manitol, almidón pregelatinizado, HPMC 15, croscarmelosa sódica, estearato de magnesio, talco, dióxido de titanio, polietilenglicol 6000, propilenglicol, povidona, laca azul brillante, c.s.p. 1 comprimido.

Cada comprimido recubierto de LUSTONA 40 contiene:

Lurasidona clorhidrato 40,0 mg

Excipientes: manitol, almidón pregelatinizado, HPMC 15, croscarmelosa sódica, estearato de magnesio, talco, dióxido de titanio, polietilenglicol 6000, propilenglicol, povidona, c.s.p. 1 comprimido.

Cada comprimido recubierto de LUSTONA 60 contiene:

Lurasidona clorhidrato 60,0 mg

Excipientes: manitol, croscarmelosa sódica, almidón pregelatinizado, HPMC 15, estearato de magnesio, talco, dióxido de titanio, polietilenglicol 6000, propilenglicol, povidona, óxido férrico amarillo, c.s.p. 1 comprimido.

Cada comprimido recubierto de LUSTONA 80 contiene:

Lurasidona clorhidrato 80,0 mg

Excipientes: manitol, almidón pregelatinizado, HPMC 15, croscarmelosa sódica, estearato de magnesio, talco, dióxido de titanio, polietilenglicol 6000, propilenglicol, povidona, laca amarillo quinolina, laca azul brillante, c.s.p. 1 comprimido.

Cada comprimido recubierto de LUSTONA 120 contiene:

Lurasidona clorhidrato 120,0 mg


Excipientes: manitol, almidón pregelatinizado, hidroxipropilmetilcelulosa, croscarmelosa sódica, estearato de magnesio, talco, dióxido de titanio, polietilenglicol 6000, propilenglicol, povidona, c.s.p. 1 comprimido.

**ACCIÓN TERAPÉUTICA**

Antipsicótico atípico (Código ATC: N05AE).

**INDICACIONES**

Tratamiento de la esquizofrenia en adultos y adolescentes de 13 a 17 años (DSM IV).

  
Dr. Alejandro E. Henmann  
Apoderado  
Dr. Marcelo G. Tassone  
Co-Director Técnico  
Matrícula N° 12027



Tratamiento de los episodios depresivos mayores asociados con el trastorno bipolar I en niños y adolescentes de 10 a 17 años y en adultos, como monoterapia (DSM IV).

Tratamiento de los episodios depresivos mayores asociados con el trastorno bipolar I en adultos, como adyuvante del tratamiento con litio o valproato de sodio. (DSM IV).

## CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES

### ACCIÓN FARMACOLÓGICA

El mecanismo de acción de lurasidona, al igual que el de otras drogas utilizadas para el tratamiento de la esquizofrenia y del trastorno bipolar, es desconocido; se cree que la actividad antipsicótica de lurasidona es debida a la combinación del antagonismo de los receptores dopaminérgicos tipo 2 ( $D_2$ ) y serotoninérgicos tipo 2 ( $5-HT_{2A}$ ).

Lurasidona posee alta afinidad por los receptores dopaminérgicos  $D_2$ , serotoninérgicos  $5-HT_{2A}$  y  $5-HT_7$ ; moderada actividad por los receptores adrenérgicos  $\alpha_{2C}$ ; agonismo parcial en los receptores serotoninérgicos  $5-HT_{1A}$  y antagonista en los receptores adrenérgicos  $\alpha_{2A}$ . Lurasidona ha demostrado escasa afinidad por los receptores histamínicos  $H_1$  y muscarínicos  $M_1$ .

### FARMACOCINÉTICA

La actividad de lurasidona se debe principalmente al compuesto madre. La farmacocinética de lurasidona es proporcional a la dosis en un rango de dosificación de 20 a 160 mg/día. La concentración en el estado estacionario se alcanza dentro de los 7 días posteriores al inicio del tratamiento.

*Absorción:* lurasidona se absorbe en un 9-19% de la dosis oral administrada. La  $C_{max}$  se alcanza luego de 1 a 3 horas de la toma. Lurasidona presenta una alta unión a proteínas plasmáticas (99%).

Luego de la administración oral de 40 mg de lurasidona, el  $t_{1/2}$  es 18 horas, el volumen de distribución aparente 6173 litros y el clearance aparente 3902 ml/min.

La administración de lurasidona con los alimentos incrementa la  $C_{max}$  y el ABC aproximadamente 3 y 2 veces, respectivamente.

*Metabolismo y eliminación:* lurasidona es extensamente metabolizada vía CYP3A4. El metabolismo se lleva a cabo mediante 3 vías de biotransformación: N-dealquilación oxidativa, hidroxilación y S-oxidación; obteniéndose 2 metabolitos activos y 2 metabolitos inactivos.

Estudios *in vitro* indicaron que lurasidona no es sustrato de las enzimas: CYP1A1, CYP1A2, CYP2A6, CYP4A11, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 y CYP2E1.

Con posterioridad a la administración de una dosis única de  $^{14}C$ -lurasidona, aproximadamente el 80% y el 9% de la radioactividad administrada se recuperó en heces y orina, respectivamente.

*Poblaciones especiales:*

*Insuficiencia renal:* en pacientes con insuficiencia renal moderada a severa, el ABC de lurasidona se encuentra aumentado, en comparación a pacientes con función renal normal.

Dr. Alejandro El Platanero  
Apoderado

Dr. Marcelo G. Tassone  
Matricula N° 12627



*Insuficiencia hepática:* en pacientes con insuficiencia hepática moderada a severa, el ABC de lurasidona se encuentra aumentado, en comparación a pacientes con función hepática normal.

#### **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**

##### *Esquizofrenia:*

- *Adultos:* la dosis inicial recomendada es de 40 mg/día. No se requiere titulación de la dosis inicial. La eficacia fue demostrada en el rango de dosis de 40 a 160 mg/día. La dosis máxima recomendada es de 160 mg/día.

- *Adolescentes de 13 a 17 años:* la dosis inicial recomendada es de 40 mg/día. No se requiere titulación de la dosis inicial. La eficacia fue demostrada en el rango de dosis de 40 a 80 mg/día. La dosis máxima recomendada es de 80 mg/día.

##### *Episodios depresivos mayores asociados al trastorno bipolar I:*

- *Adultos:* la dosis inicial recomendada en adultos es de 20 mg/día, tanto cuando se administra como monoterapia o como tratamiento adyuvante con litio o valproato. No se requiere titulación de la dosis inicial. La eficacia fue demostrada en el rango de dosis de 20 a 120 mg/día. La dosis máxima recomendada es de 120 mg/día. En estudios de monoterapia, dosis superiores (80 a 120 mg/día) no demostraron ser más eficaces en comparación con dosis más bajas (20 a 60 mg/día).

- *Niños y adolescentes de 10 a 17 años:* la dosis inicial recomendada es de 20 mg/día como monoterapia. No se requiere titulación de la dosis inicial. La eficacia fue demostrada en el rango de dosis de 20 a 80 mg/día. La dosis máxima recomendada es de 80 mg/día.

No ha sido establecida la eficacia de lurasidona en el tratamiento de la manía asociada al trastorno bipolar.

No ha sido establecida la eficacia de lurasidona en tratamientos prolongados (más de 6 semanas), por lo tanto, los pacientes con esquizofrenia o con episodios depresivos mayores asociados al trastorno bipolar deben ser periódicamente reevaluados para determinar la necesidad de un tratamiento de mantenimiento.

*Tratamiento concomitante con inhibidores moderados de CYP3A4:* cuando se administre lurasidona en forma concomitante con un inhibidor moderado de CYP3A4 (como diltiazem, atazanavir, eritromicina, fluconazol, verapamilo) la dosis de lurasidona debe reducirse a la mitad. Asimismo, si al tratamiento con un inhibidor moderado de CYP3A4 se le adiciona una terapia con lurasidona, se recomienda una dosis inicial de 20 mg/día y una dosis máxima de 80 mg/día de lurasidona.

*Tratamiento concomitante con inductores moderados de CYP3A4:* puede ser necesario aumentar la dosis de lurasidona, luego de un tratamiento crónico (7 días o más) de lurasidona junto con un inductor moderado de CYP3A4 (como bosentán, efavirenz, etravirina, modafinilo, nafcilina).

##### *Poblaciones especiales:*

*Insuficiencia renal:* se recomienda ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal moderada y severa. La dosis inicial recomendada es de 20 mg/día. La dosis en estos pacientes no debe superar los 80 mg/día.

IF-2019-0714581 MapNDGG#TABMATE  
Dr. Alejandro E. Herrmann  
Apoderado  
Co-Director Técnico  
Matrícula N° 12627



067

BALIARDA S.A.

*Insuficiencia hepática:* se recomienda ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática moderada y severa. La dosis inicial recomendada es de 20 mg/día. En pacientes con insuficiencia hepática moderada, la dosis no debe superar los 80 mg/día; en pacientes con insuficiencia hepática severa, la dosis no debe superar los 40 mg/día.

*Modo de administración:*

El comprimido deberá ingerirse con la comida (al menos 350 calorías). La administración de lurasidona con la comida aumenta su absorción.

### CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad conocida a lurasidona o a cualquiera de los componentes del producto. Se ha observado angioedema con el uso de lurasidona. No debe administrarse con inhibidores o inductores potentes de CYP3A4 (como ketoconazol, voriconazol, claritromicina, ritonavir, mibefradil, rifampicina, avasimibe, hierba de San Juan, fenitoína, carbamazepina).

### ADVERTENCIAS

*Incremento de la mortalidad en pacientes de edad avanzada con psicosis relacionada a demencia:* los resultados de 17 estudios clínicos placebo-controlados, de 10 semanas de duración, en pacientes *de edad avanzada* con psicosis relacionada a demencia, revelaron un aumento del riesgo de muerte de aproximadamente 1,6 a 1,7 veces en el grupo tratado con drogas antipsicóticas atípicas, en comparación con el grupo que recibió placebo. En un estudio clínico controlado de 10 semanas de duración, la incidencia de muerte fue de alrededor de 4,5 % en los pacientes que recibieron un tratamiento activo y de 2,6 % en el grupo placebo. Aunque las causas de muerte fueron variadas, en su mayoría estuvieron asociadas a eventos cardiovasculares (como insuficiencia cardíaca, muerte súbita) o infecciones (como neumonía).

Estudios observacionales sugieren que el tratamiento con drogas antipsicóticas de primera generación o típicas, al igual que con antipsicóticos atípicos, puede incrementar la mortalidad. Sin embargo, en estos estudios no se pudo establecer una relación causal entre el aumento en la mortalidad y el tratamiento con drogas antipsicóticas (vs las características del paciente).

Lurasidona no está aprobada para el tratamiento de los pacientes con psicosis relacionada a demencia.

*Ideación y comportamiento suicida en adolescentes y adultos jóvenes:* pacientes con trastorno depresivo mayor, tanto adultos como niños, pueden experimentar un empeoramiento de una depresión preexistente y/o una posible aparición de pensamientos o comportamiento suicida (tendencia suicida) o cambios inusuales en el comportamiento, estén o no medicados con antidepresivos. Este aumento del riesgo de ideación y comportamiento suicida se observa durante el inicio del tratamiento y puede persistir hasta que se produzca una remisión significativa.

En estudios controlados a corto plazo, en niños, adolescentes y adultos jóvenes (entre 18 y 24 años) con trastorno depresivo mayor y otros desórdenes psiquiátricos tratados con antidepresivos, se ha observado un incremento en el riesgo de pensamientos y conductas suicidas comparado con placebo. Esto no se ha

Dr. Alejandro E. Herrmann  
Apoderado

Dr. Marcelo G. Tassone  
COPROFARMACIA TÉCNICA  
Matriculada N° 12627



observado en adultos mayores de 24 años de edad, y mientras que en adultos mayores de 65 años se ha producido una disminución del riesgo suicida causado por los antidepresivos. No ocurrieron suicidios en ninguno de los estudios pediátricos.

Se desconoce si el riesgo de ideación y comportamiento suicida aumenta durante el tratamiento a largo plazo o de mantenimiento (más de 4 meses de duración); en pacientes pediátricos y adultos jóvenes. Sin embargo, estudios clínicos de mantenimiento placebo-controlados, en adultos con trastorno depresivo mayor, muestran que los antidepresivos retrasan la recurrencia de la depresión.

Pacientes tratados con antidepresivos por cualquier indicación, deben ser estrechamente monitoreados en busca de signos de empeoramiento clínico, ideación suicida o cambio inusual en el comportamiento, especialmente durante los primeros meses de iniciado el tratamiento o en los períodos de aumento o disminución de la dosis.

En pacientes adultos y pediátricos tratados con antidepresivos para el trastorno depresivo mayor así como para otras indicaciones (psiquiátricas y no psiquiátricas) se han reportado los siguientes síntomas: ansiedad, agitación, ataques de pánico, insomnio, irritabilidad, hostilidad, agresividad, impulsividad, acatisia, hipomanía, manía. Aunque la causalidad ante la aparición de éstos síntomas y el empeoramiento de la depresión y/o la aparición de impulsos suicidas no ha sido establecida, existe la inquietud de que dichos síntomas puedan ser precursores de ideación suicida emergente.

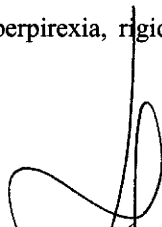

Se debe considerar la posibilidad de cambiar el régimen terapéutico, inclusive de suspender la medicación, en aquellos pacientes cuya depresión ha empeorado o que estén experimentando tendencias suicidas o síntomas potencialmente precursores de empeoramiento de la depresión o de tendencias suicidas emergentes, especialmente si estos síntomas son severos, de inicio abrupto, o no eran parte de los síntomas que presentaba el paciente.

Los familiares y quienes cuidan a los pacientes deberían ser alertados acerca de la necesidad de seguimiento de los pacientes en relación tanto de los síntomas descriptos como de la aparición de ideación suicida y reportarlo inmediatamente a los profesionales tratantes. Dicho seguimiento debe incluir la observación diaria de los pacientes por sus familiares o quienes estén a cargo de sus cuidados.

Lurasidona no está aprobada para el tratamiento de los pacientes pediátricos con depresión.

*Eventos adversos cerebrovasculares, en pacientes de edad avanzada con psicosis relacionada a demencia:* en estudios clínicos placebo-controlados con risperidona, aripiprazol y olanzapina, en pacientes de edad avanzada con demencia, se encontró un incremento, con respecto al grupo placebo, en la incidencia de reacciones adversas cerebrovasculares (accidente cerebrovascular y ataque isquémico transitorio), incluyendo casos fatales.

*Síndrome neuroléptico maligno (SNM):* en asociación con el uso de antipsicóticos, incluyendo lurasidona, se ha reportado un complejo de síntomas potencialmente fatales conocido como síndrome neuroléptico maligno. Las manifestaciones clínicas del SNM son hiperpirexia, rigidez muscular, alteración del estado

  
  
Dr. Marcelo G. Tassone  
Dr. Alejandro E. Herrmann  
Aprobado  
FE-2019-071468CL-APR-DE-GA-ANMAT  
Matrícula N° 12627



mental, evidencia de inestabilidad autonómica (presión sanguínea y pulso irregulares, taquicardia, diaforesis, arritmia cardíaca). Signos adicionales pueden incluir, elevación de la creatinfosfoquinasa, mioglobulinuria (rabdomiólisis), falla renal aguda.

La evaluación diagnóstica de los pacientes con SNM puede ser complicada. Es importante excluir casos donde la presentación clínica incluya tanto una enfermedad médica seria no tratada (neumonía, infección sistémica), como signos y síntomas extrapiramidales inadecuadamente tratados (como acatisia, pseudoparkinsonismo, disquinesia). Otros diagnósticos diferenciales importantes a considerar, incluyen: toxicidad anticolinérgica central, golpe de calor, fiebre medicamentosa, patología primaria del sistema nervioso central.

El tratamiento del SNM incluye: 1) discontinuación inmediata de los antipsicóticos y de otras drogas no esenciales para el tratamiento; 2) tratamiento sintomático intensivo y monitoreo médico; 3) tratamiento de cualquier otro problema médico serio concomitante para el que se cuente con tratamiento específico. No hay un acuerdo general sobre el tratamiento farmacológico específico del SNM.

Si el paciente requiere tratamiento antipsicótico luego de haberse recuperado de este síndrome, es necesario realizar una evaluación estricta de la conveniencia de la reintroducción del tratamiento, la que se efectuará bajo control médico riguroso, debido a que se han reportado recurrencias de SNM.

*Disquinesia tardía:* en pacientes tratados con drogas antipsicóticas se puede desarrollar un síndrome de movimientos disquinéticos involuntarios, potencialmente irreversibles. Aunque la prevalencia del síndrome parece mayor en pacientes de edad avanzada, especialmente en mujeres, es imposible predecir, en el inicio del tratamiento antipsicótico, en qué pacientes es más probable este síndrome.

El riesgo de desarrollar disquinesia tardía y la probabilidad de que esta se convierta en irreversible se incrementa con la duración del tratamiento y el aumento de la dosis total acumulada de la droga antipsicótica. Sin embargo, el síndrome puede desarrollarse, aunque más raramente, luego de períodos de tratamiento relativamente cortos, con dosis bajas.


No se conoce tratamiento para los casos establecidos de disquinesia tardía, aunque el síndrome puede remitir, parcial o totalmente, con la discontinuación del antipsicótico.


Los antipsicóticos por sí mismos, pueden suprimir o atenuar los signos y síntomas de este síndrome y por lo tanto enmascarar el proceso subyacente.

Lurasidona debería prescribirse de manera tal que se minimice el riesgo de disquinesia tardía.

El tratamiento crónico con antipsicóticos debe reservarse para los pacientes con evolución crónica y respuesta positiva a estos medicamentos y para los cuales no exista un tratamiento alternativo con eficacia similar y menor riesgo.

En pacientes que requieran tratamiento crónico con lurasidona, se debe buscar la menor dosis y la duración más corta de tratamiento que produzca una respuesta clínicamente satisfactoria. La necesidad de continuar el tratamiento debe ser reevaluada periódicamente.

  
Dr. Alejandro E. Herrera  
Apoócrado

  
Dr. Marcelo G. Tassone  
C.A.B.N. DGA#ANMAT  
Metrícula N° 12627





Si aparecen signos o síntomas de disquinesia tardía en pacientes tratados con lurasidona, debe considerarse la discontinuación de la droga; sin embargo, en algunos pacientes puede ser necesario continuar el tratamiento a pesar de la presencia del síndrome.

*Cambios metabólicos:* el tratamiento con antipsicóticos atípicos se ha asociado con cambios metabólicos que pueden incrementar el riesgo de enfermedades cardiovasculares y cerebrovasculares en los pacientes.

- *Hiper glucemia y diabetes mellitus:* en pacientes tratados con antipsicóticos atípicos, se ha reportado hiper glucemia, en algunos casos, severa y asociada a cetoacidosis, coma hiperosmolar o muerte.

No se ha determinado la relación entre el tratamiento con antipsicóticos atípicos y la alteración en los niveles de glucosa, posiblemente debido al incremento del riesgo de diabetes mellitus que presentan los pacientes con esquizofrenia, y al aumento de la incidencia de diabetes mellitus en la población general.

Sin embargo, estudios epidemiológicos sugieren un incremento del riesgo de reacciones adversas relacionadas a hiper glucemia en pacientes tratados con antipsicóticos atípicos. En consecuencia, pacientes con diabetes mellitus tratados con antipsicóticos deben ser regularmente monitoreados en busca de fallas en el control de la glucemia. En pacientes con factores de riesgo de diabetes mellitus (como obesidad, antecedentes familiares) se deberá controlar la glucemia en ayunas antes del tratamiento y periódicamente durante el mismo. Todos los pacientes deberán ser monitoreados en busca de síntomas de hiper glucemia (como polidipsia, poliuria, polifagia, debilidad). Ante la aparición de dichos síntomas deberá controlarse la glucemia en ayunas.

En algunos casos, la hiper glucemia se resuelve con la discontinuación del tratamiento; sin embargo, algunos pacientes pueden requerir además un tratamiento hipoglucemiante.

En estudios en pacientes pediátricos (10 a 17 años) se han obtenido resultados similares a los estudios en adultos con aumentos significativos en los niveles de glucosa.

- *Dislipidemia:* se han observado alteraciones indeseables en los niveles lipídicos (colesterol total y triglicéridos) en pacientes adultos y pediátricos tratados con antipsicóticos atípicos.

En estudios controlados con lurasidona a corto plazo, en pacientes adultos con esquizofrenia, se observaron disminuciones de los niveles de colesterol total y triglicéridos para el grupo placebo y los grupos que recibieron dosis de 20 a 160 mg/día. Mientras que en estudios no controlados de largo plazo, en pacientes adultos con esquizofrenia, el tratamiento con lurasidona se asoció con una variación media en el colesterol total y triglicéridos de -3,8 y -15,1 mg/dl en la semana 24; -3,1 y -4,8 mg/dl en la semana 36 y -2,5 y -6,9 mg/dl en la semana 52, respectivamente.

En un estudio de corta duración controlado con placebo en pacientes adolescentes con esquizofrenia tratados con lurasidona, los valores medios de colesterol sérico en ayunas fueron de -9,6 mg/dl para el grupo placebo (n=95), -4,4 mg/dl para los pacientes tratados con dosis de 40 mg (n=89) y +1,6 mg/dl para los pacientes tratados con dosis de 80 mg (n=92). Los valores medios de triglicéridos séricos fueron de +0,1 mg/dl para el

Dr. Alejandro El Herrmann  
Aprobado

Dr. Marcelo G. Tassone  
Médico  
Metrícula N° 12627

IF-2019-0714681 CA-PN-DGA-FANMAT

Metrícula N° 12627



grupo placebo (n=95), -0,6 mg/dl para los pacientes tratados con dosis de 40 mg (n=89) y +8,5 mg/dl para los pacientes tratados con dosis de 80 mg (n=92).

En estudios controlados a corto plazo, en pacientes adultos con depresión bipolar tratados con lurasidona como monoterapia, se observó una variación de +1,2 mg/dl en el valor de colesterol total para los pacientes tratados con dosis de 20 a 60 mg/día y de -4,6 mg/dl para los pacientes tratados con dosis de 80 a 120 mg/día (vs -3,2 mg/dl para el grupo placebo). La variación en el valor de triglicéridos resultó de +5,6 mg/dl para el rango de dosis de 20 a 160 mg/día y de +0,4 mg/dl para el rango de dosis de 80 a 120 mg/dl (vs +6,0 mg/dl para el grupo placebo). En un estudio no controlado, abierto, a largo plazo en pacientes adultos con depresión bipolar que recibieron lurasidona como monoterapia, se obtuvo una variación media en el colesterol total y triglicéridos de -0,5 y -1,0 mg/dl en la semana 24, respectivamente.

En estudios controlados a corto plazo, en pacientes adultos con depresión bipolar tratados con lurasidona como adyuvante, en un rango de dosis de 20 a 120 mg/día, las variaciones obtenidas en los niveles de colesterol total y triglicéridos fueron de -3,1 mg/dl (vs -2,9 mg/dl para el grupo placebo) y +4,6 mg/dl (vs -4,6 mg/dl para el grupo placebo), respectivamente. En un estudio no controlado, abierto, de largo plazo en pacientes adultos con depresión bipolar que recibieron lurasidona como tratamiento adyuvante, las variaciones en el colesterol total y triglicéridos fueron de -0,9 y +5,3 mg/dl en la semana 24, respectivamente.


En estudios controlados con pacientes pediátricos (10 a 17 años) con depresión bipolar, las variaciones medias obtenidas para los valores de colesterol total y triglicéridos en ayunas, para los pacientes tratados con lurasidona de 20 a 80 mg/día, fueron de -6,3 mg/dl (vs -1,4 mg/dl para el grupo placebo) y de -7,6 mg/dl (vs +5,9 mg/dl para el grupo placebo), respectivamente.

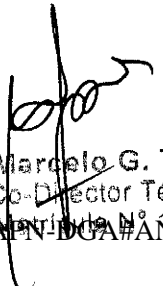
- *Aumento de peso*: se ha observado un aumento significativo del peso corporal en pacientes tratados con antipsicóticos atípicos, se recomienda llevar un control del mismo durante la administración de lurasidona.

*Caídas*: el tratamiento con lurasidona puede causar somnolencia, hipotensión postural e inestabilidad motora y sensorial, pudiendo provocar caídas y, en consecuencia, fracturas y otros traumatismos. En pacientes con enfermedades, condiciones o tratamientos concomitantes que puedan exacerbar este efecto indeseable, se debe evaluar el riesgo de caída, durante el inicio del tratamiento antipsicótico, y en el caso de tratamiento a largo plazo, periódicamente durante el mismo.

#### PRECAUCIONES

*Hiperprolactinemia*: al igual que otros antagonistas de los receptores D<sub>2</sub>, lurasidona incrementa los niveles de prolactina en algunos pacientes. La hiperprolactinemia, puede suprimir la GnRH hipotalámica, resultando en una secreción de gonadotropina pituitaria disminuida, lo cual puede inhibir la función reproductiva por disminución de la esteroidogénesis gonadal en pacientes de ambos sexos.

  
Dr. Alejandro E. Herrmann  
Apod. 2019-07146811-AN-DCA#ANMAT

  
Dr. Marcelo G. Tassone  
Co-Director Técnico  
Apod. 2019-07146811-AN-DCA#ANMAT



En pacientes tratados con compuestos que eleven la prolactina se reportó galactorrea, amenorrea, ginecomastia e impotencia. Una hiperprolactinemia de larga data asociada a hipogonadismo puede conducir a una disminución de la densidad ósea en individuos de ambos sexos.

Experimentos en cultivos de tejidos indican que aproximadamente 1/3 de los cánceres de mama son prolactina-dependientes *in vitro*, un factor de potencial importancia si se considera la prescripción de estas drogas en pacientes con antecedentes de cáncer de mama. Como es común con compuestos que incrementan la liberación de prolactina, en estudios de carcinogenicidad en ratones y ratas con lurasidona se ha observado un incremento de neoplasia de glándula mamaria.

No se ha demostrado la asociación entre la administración crónica de esta clase de drogas y la tumorigénesis en humanos, pero la evidencia disponible es demasiado limitada para arribar a una conclusión.

*Leucopenia, neutropenia y agranulocitosis:* en asociación con el uso de antipsicóticos atípicos, se ha reportado leucopenia/neutropenia. Con otros agentes de la clase, también se han reportado casos de agranulocitosis (incluyendo casos fatales). Los posibles factores de riesgo de leucopenia/neutropenia incluyen, bajo recuento leucocitario preexistente y antecedente de leucopenia/neutropenia inducida por fármacos. En dichos pacientes se recomienda el monitoreo frecuente de la fórmula sanguínea completa durante los primeros meses de tratamiento con lurasidona y la discontinuación de la misma ante los primeros signos de una disminución del recuento leucocitario sin otra causa aparente.

En pacientes con neutropenia se recomienda el monitoreo en busca de fiebre u otros signos o síntomas de infección y el tratamiento inmediato ante la aparición de estos. Se recomienda la discontinuación del tratamiento en pacientes con neutropenia severa (recuento absoluto de neutrófilos  $<1000/\text{mm}^3$ ) y el monitoreo del recuento leucocitario hasta su recuperación.

*Hipotensión ortostática y síncope:* lurasidona puede inducir hipotensión ortostática y síncope, asociados a mareo, aturdimiento, taquicardia y bradicardia, especialmente durante el inicio del tratamiento y durante los períodos de titulación de la dosis, probablemente debido a sus propiedades antagonistas  $\alpha_1$ -adrenérgicas. Lurasidona debe ser administrada con precaución en pacientes con condiciones que puedan predisponer a una hipotensión (como deshidratación, hipovolemia o tratamiento con antihipertensivos), antecedentes de enfermedad cardiovascular (falla cardíaca, infarto del miocardio, isquemia o anomalías en la conducción), antecedentes de enfermedades cerebrovasculares, dado que lurasidona no ha sido ampliamente estudiada en esta población. En estos pacientes, se debe considerar la posibilidad de reducir la dosis inicial y un período de titulación de dosis más lento, así como, el monitoreo de los signos vitales ortostáticos.

En estudios controlados a corto plazo realizados con pacientes adolescentes con esquizofrenia, se reportaron eventos adversos de hipotensión ortostática con una incidencia de 0,5 % (vs 0% para el grupo placebo). No se reportaron eventos de síncope.

Dr. Alejandro E. Hartzberg  
Aprobado

Dr. Marcelo G. Tassone  
CAPN-DGA-FANMAT  
Matrícula N° 12627



En pacientes adolescentes tratados con dosis de 80 mg se reportaron eventos de hipotensión ortostática evaluada a través de los signos vitales con una frecuencia de 0,5 % (vs. 1,8% para el grupo placebo).

En estudios controlados en pacientes pediátricos de 10 a 17 años no se reportaron eventos adversos de hipotensión ortostática ni síncope.

En pacientes pediátricos tratados con dosis de 20 a 80 mg se reportaron eventos de hipotensión ortostática evaluada a través de los signos vitales con una frecuencia de 1,1 % (vs. 0,6 % para el grupo placebo).

*Alteraciones en el electrocardiograma:* en estudios clínicos a corto plazo, placebo-controlados, en pacientes con esquizofrenia o con depresión bipolar tratados con lurasidona, no se presentaron prolongaciones del intervalo QT post-basales que excedieran los 500 mseg.

*Convulsiones:* el producto debe ser usado con precaución en pacientes con antecedentes de convulsiones o con condiciones que disminuyan el umbral de convulsión (como enfermedad de Alzheimer). Estas condiciones pueden ser más comunes en pacientes mayores de 65 años.

*Efectos sobre la capacidad cognitiva o motora:* en estudios clínicos se han reportado casos de somnolencia, hipersomnolencia, hipersomnia y sedación en asociación con el tratamiento con lurasidona. Dado que lurasidona tiene el potencial de disminuir la capacidad psicomotora, los pacientes deberán abstenerse de operar maquinarias peligrosas o conducir automóviles, hasta que conozcan su susceptibilidad personal al fármaco.

*Regulación de la temperatura corporal:* se ha atribuido a agentes antipsicóticos la aparición de trastornos en la capacidad del organismo para disminuir la temperatura corporal. Se recomienda precaución cuando se prescribe lurasidona a pacientes expuestos a situaciones que favorezcan el aumento de la temperatura corporal (como gimnasia extenuante, exposición a altas temperaturas, tratamiento con anticolinérgicos, deshidratación).

*Activación de manía/hipomanía:* el tratamiento con antidepresivos puede aumentar el riesgo de desarrollar un episodio de manía o hipomanía, especialmente en pacientes con trastorno bipolar, por lo tanto, se debe monitorear la aparición de estos episodios.

En estudios realizados en adultos con trastorno bipolar que recibieron lurasidona como monoterapia o como tratamiento adyuvante, los pacientes que desarrollaron manía o hipomanía fueron menos del 1%.

*Disfagia:* se ha reportado dismotilidad esofágica y aspiración en asociación con el uso de antipsicóticos. La neumonía por aspiración es una causa común de morbilidad y mortalidad en pacientes con demencia de Alzheimer avanzada.

Al igual que otras drogas antipsicóticas, lurasidona debe ser usada cuidadosamente 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 una mayor sensibilidad a los antipsicóticos. Las manifestaciones de esta mayor sensibilidad incluyen: confusión,

Dr. Alejandro L. Hermann  
Apoderado  
Dr. Mercedes G. Tassone  
Co-Director Técnico  
Matrícula N° 12627



embotamiento, inestabilidad postural con caídas frecuentes, síntomas extrapiramidales y características clínicas consistentes con el SNM.

*Abuso y dependencia:* lurasidona no ha sido estudiada sistemáticamente en humanos en cuanto a su potencial de abuso, dependencia física y tolerancia. Los estudios clínicos no evidencian tendencia alguna a comportamientos abusivos. No obstante, la experiencia es demasiado limitada para hacer predicciones. En consecuencia, se deberá evaluar la historia de abuso de drogas de los pacientes, debiendo los mismos ser observados cuidadosamente en busca de signos de abuso o mal uso de lurasidona (como desarrollo de tolerancia, procurar conseguir el fármaco, incremento de la dosis).

*Poblaciones especiales:*

*Embarazo:* no hay estudios adecuados y bien controlados de lurasidona en mujeres embarazadas. El uso de antipsicóticos durante el tercer trimestre del embarazo puede ocasionar en el recién nacido síntomas extrapiramidales y/o abstinencia luego del parto. Se han reportado casos de: agitación, hipertonía, hipotonía, temblor, somnolencia, distrés respiratorio y trastorno en la alimentación en esos neonatos. La gravedad de estas complicaciones fue variada, en algunos casos los síntomas fueron autolimitados mientras que en otros los neonatos necesitaron internación en terapia intensiva y hospitalización prolongada.

Lurasidona no debe ser usada durante el embarazo a menos que los beneficios para la madre superen los riesgos para el feto.

*Lactancia:* lurasidona se excretó en leche de ratas durante la lactancia. Se desconoce si la droga o sus metabolitos se excretan en leche humana. En consecuencia, se desaconseja su empleo en madres que amamantan. Si el médico considera necesario el uso de la droga, se suspenderá la lactancia.

*Pacientes pediátricos:* la seguridad y eficacia de lurasidona en pacientes pediátricos menores a 13 años con esquizofrenia y en pacientes pediátricos menores de 10 años con depresión bipolar no han sido establecidas.

En pacientes pediátricos con depresión o irritabilidad asociada al trastorno autista, la seguridad y eficacia de lurasidona no se han establecido.

*Pacientes de edad avanzada:* los estudios clínicos realizados no incluyeron un número suficiente de pacientes de edad avanzada que permita determinar si la respuesta fue similar entre dichos pacientes y los adultos jóvenes. En pacientes de edad avanzada con psicosis, la concentración de lurasidona (20 mg/día) fue similar a la de los adultos jóvenes, se desconoce si se requiere un ajuste de dosis en este grupo etario.

Lurasidona no está aprobada para el tratamiento de los pacientes con psicosis relacionada a demencia (véase ADVERTENCIAS).

***Interacciones medicamentosas***

*Potencial de otros fármacos sobre lurasidona:* lurasidona se metaboliza principalmente por la enzima CYP3A4, por lo tanto, no debe administrarse concomitantemente con inhibidores fuertes (como ketoconazol, claritromicina, ritonavir, voriconazol, mibefradil) o con inductores fuertes (como rifampicina, avasimibe, hierba de San Juan, fenitoína, carbamazepina) de esta isoenzima (véase CONTRAINDICACIONES). La

Dr. Alejandro E. Herrmann  
Apoderado  
Dr. Néstor G. Tamate  
Co-Director Técnico  
Matrícula N° 12627



administración conjunta de lurasidona con inhibidores moderados de CYP3A4 (como diltiazem, atazanavir, eritromicina, fluconazol, verapamilo) puede requerir una reducción a la mitad de la dosis de lurasidona, mientras que la administración conjunta con inductores moderados de dicha enzima (como bosentán, efavirenz, etravirina, modafinilo, nafcilina) puede requerir incrementar la dosis (véase POSOLOGÍA y MODO DE ADMINISTRACIÓN).

*Litio:* no es necesario ajustar la dosis de lurasidona cuando se la administra concomitantemente con litio.

*Valproato:* no es necesario ajustar la dosis de lurasidona cuando se la administra concomitantemente con valproato.

*Jugo de pomelo:* se recomienda evitar la ingesta de pomelo o jugo de pomelo durante el tratamiento con lurasidona, debido a que estos pueden inhibir CYP3A4 y alterar las concentraciones de lurasidona.

*Potencial de lurasidona sobre otros fármacos:* no se requiere un ajuste de la dosis de litio, sustratos de P-gp, sustratos de CYP3A4 o valproato cuando se administran concomitantemente con lurasidona.

### REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas más frecuentemente informadas en asociación con el uso de lurasidona (con una frecuencia  $\geq 5\%$  y al menos el doble que con placebo), en pacientes adultos con esquizofrenia, fueron: somnolencia, acatisia, síntomas extrapiramidales, náuseas.


En pacientes adolescentes de 13 a 17 años con esquizofrenia, las reacciones adversas más frecuentemente reportadas (con una frecuencia  $\geq 5\%$  y al menos el doble que con placebo) en asociación con el uso de lurasidona, fueron: somnolencia, náuseas, acatisia, síntomas extrapiramidales (excluyendo acatisia, y sólo con dosis de 40 mg/día), vómitos, rinorrea/rinitis (sólo con dosis de 80 mg/día).


En pacientes adultos con depresión bipolar las reacciones adversas más frecuentemente informadas (con una incidencia  $\geq 5\%$ , y al menos el doble que con placebo) en asociación con el uso de lurasidona como monoterapia fueron: acatisia, síntomas extrapiramidales, somnolencia, náuseas, vómitos, diarrea, ansiedad. Mientras que en pacientes pediátricos (10 a 17 años) con trastorno bipolar, las reacciones adversas más frecuentemente informadas (con incidencia  $\geq 5\%$  y al menos el doble que con placebo) en asociación con el uso de lurasidona como monoterapia fueron: náuseas, aumento de peso corporal, insomnio.

En pacientes adultos con depresión bipolar las reacciones adversas más frecuentemente informadas en asociación con el uso de lurasidona como tratamiento adyuvante (con una incidencia  $\geq 5\%$ , y al menos el doble que con placebo) fueron: acatisia, somnolencia.

En pacientes con esquizofrenia, 9,5% de los pacientes adultos y 4% de los pacientes adolescentes (de 13 a 17 años) tratados con lurasidona, discontinuaron el tratamiento debido a reacciones adversas (vs 9,3% y 8% del grupo placebo, respectivamente).

Por otro lado, la discontinuación del tratamiento debido a reacciones adversas en pacientes con depresión bipolar afectó al 6,0% de los pacientes adultos tratados con lurasidona como monoterapia (vs el 5,4% del

  
Dr. Alejandro L. Herrmann  
Apoderado

  
Dr. Marcelo G. Tassone  
Matricula N° 12627

Dr. Alejandro L. Herrmann - CPN D. 07146811 - CPN D. 07146811 - CPN D. 07146811 - CPN D. 07146811 - CPN D. 07146811 - CPN D. 07146811 - CPN D. 07146811 - CPN D. 07146811 - CPN D. 07146811 - CPN D. 07146811



grupo placebo) y al 2% de los pacientes pediátricos (10 a 17 años), al igual que el grupo placebo; mientras que la discontinuación afectó y al 5,8% de los pacientes adultos tratados con lurasidona como adyuvante (vs el 4,8% del grupo placebo).

Con una incidencia  $\geq 2\%$  y superior a placebo se han reportado las siguientes reacciones adversas:

	Esquizofrenia		Depresión bipolar		
	Adultos	Adolescentes de 13 a 17 años	Adultos		Niños y adolescentes de 10 a 17 años
			Monoterapia	Tratamiento adyuvante	Monoterapia
<i>Gastrointestinales:</i>	náuseas, vómitos, dispepsia, hipersecreción salivar	náuseas, vómitos, diarrea, sequedad bucal	náuseas, vómitos, diarrea, sequedad bucal	náuseas, vómitos	náuseas, vómitos, dolor abdominal alto, diarrea, dolor abdominal
<i>Músculoesqueléticas y del tejido conectivo:</i>	dolor de espalda		dolor de espalda		
<i>Neurológicas:</i>	somnolencia <sup>1</sup> , acatisia, síntomas extrapiramidales <sup>2</sup> , mareos	somnolencia <sup>3</sup> , acatisia, mareos	síntomas extrapiramidales <sup>4</sup> , acatisia, somnolencia <sup>1</sup>	somnolencia <sup>1</sup> , acatisia, síntomas extrapiramidales <sup>4</sup>	somnolencia <sup>1</sup> , síntomas extrapiramidales <sup>7</sup> , mareos
<i>Psiquiátricas:</i>	insomnio, agitación, ansiedad, inquietud		ansiedad	inquietud	
<i>Infecciones e infestaciones:</i>		infección viral <sup>5</sup> , rinitis <sup>6</sup> , dolor orofaríngeo	nasofaringitis, síndrome gripal, infección urinaria	nasofaringitis	insomnio, sueños anormales
<i>Metabólicas y nutricionales:</i>				incremento del apetito	disminución del apetito
<i>Otras:</i>		taquicardia		fatiga, aumento de peso	fatiga, aumento de peso, dolor orofaríngeo

<sup>1</sup>incluyendo hipersomnia, hipersomnolencia, sedación.

<sup>2</sup>incluyendo bradicinesia, rigidez en rueda dentada, sialorrea, distonía, desorden extrapiramidal, hipocinesia, rigidez muscular, crisis oculógiras, distonía oromandibular, parkinsonismo, retraso psicomotor, espasmo de los músculos de la lengua, tortícolis, temblor, trismo.

<sup>3</sup>incluyendo hipersomnia, sedación.

<sup>4</sup>incluyendo bradicinesia, rigidez en rueda dentada, sialorrea, distonía, desorden extrapiramidal, reflejo glabellar anormal, hipocinesia, rigidez muscular, crisis oculógiras, distonía oromandibular, parkinsonismo, retraso psicomotor, espasmo de los músculos de la lengua, tortícolis, temblor, trismo.

<sup>5</sup>incluyendo nasofaringitis, síndrome gripal, infección del tracto respiratorio superior.

<sup>6</sup>incluyendo rinitis alérgica, rinorrea, congestión nasal.

<sup>7</sup>incluyendo acatisia, rigidez en rueda dentada, sialorrea, discinesia, distonía, hipercinesia, rigidez articular, rigidez muscular, espasmos musculares, rigidez músculoesquelética, crisis oculógiras, parkinsonismo, discinesia tardía, temblores.

*Síntomas extrapiramidales:* en estudios controlados con placebo, la incidencia de síntomas extrapiramidales, excluyendo acatisia e inquietud, fue 13,5% (vs 5,8% del grupo placebo) en pacientes adultos con

Dr. Alejandro E. Herrmann  
ApoDERADO  
Dr. Marcelo G. Tascione  
Co-Director Técnico  
Matrícula N° 12627



esquizofrenia, 6,9% (vs 2,4% del grupo placebo) en pacientes con depresión bipolar tratados con lurasidona como monoterapia, y 13,9% (vs 8,7% del grupo placebo) en pacientes con depresión bipolar tratados con lurasidona como adyuvante.

En pacientes adolescentes de 13 a 17 años con esquizofrenia, la incidencia de síntomas extrapiramidales, excluyendo acatisia, fue 10% con dosis de 40 mg/día, y 7,7% con dosis de 80 mg/día (vs 3,6% del grupo placebo).

En pacientes pediátricos (10 a 17 años) con depresión bipolar, la incidencia de síntomas extrapiramidales excluyendo acatisia, fue 3,4% (vs 3,5% del grupo placebo).

La incidencia de acatisia en pacientes adultos y adolescentes de 13 a 17 años con esquizofrenia, tratados con lurasidona fue 12,9% (vs 3,0% del grupo placebo) y 8,9% (vs 1,8% del grupo placebo), respectivamente; 9,4% (vs 2,4% del grupo placebo) y 10,8% (vs 4,8% del grupo placebo) en pacientes adultos con depresión bipolar tratados con lurasidona como monoterapia y como adyuvante, respectivamente.

En pacientes pediátricos (10 a 17 años) con depresión bipolar tratados con lurasidona, la incidencia de acatisia es 2,9% (vs 3,5% del grupo placebo).

*Distonía:* durante los primeros días de tratamiento, en individuos susceptibles, pueden ocurrir síntomas de distonía, contracciones anormales prolongadas de grupos musculares. Los síntomas incluyen: espasmos de los músculos del cuello que puede progresar hacia el estrechamiento de la garganta, dificultad para tragar, dificultad para respirar y/o protrusión de la lengua. Si bien estos síntomas pueden presentarse con bajas dosis de antipsicóticos de primera generación o típicos, son más frecuentes y severos con dosis altas. Asimismo, se ha observado un riesgo incrementado de distonía aguda en hombres y en jóvenes de ambos sexos.

En estudios clínicos controlados en pacientes con esquizofrenia tratados con lurasidona, la incidencia de síntomas de distonía fue 4,2% (vs 0,8% del grupo placebo) y 1% (vs 0,0% del grupo placebo), en adultos y adolescentes de 13 a 17 años, respectivamente; 0,9% (vs 0,0% del grupo placebo), 1,1% (vs 0,6% del grupo placebo) y 0,6% (vs 1,2% del grupo placebo) en pacientes adultos con depresión bipolar tratados con lurasidona como monoterapia, como terapia adyuvante y en pacientes pediátricos con depresión bipolar, respectivamente.

La discontinuación del tratamiento debido a esta reacción adversa, fue de 7 pacientes adultos con esquizofrenia (de un total de 1508 pacientes), y ningún paciente adolescente con esquizofrenia o paciente adulto o pediátrico con depresión bipolar.

*Otras reacciones adversas durante la evaluación de lurasidona precomercialización:*

En más del 1% de los pacientes adultos con esquizofrenia, tratados con dosis múltiples de lurasidona ( $\geq$  20mg/día), se reportaron las siguientes reacciones adversas: taquicardia, visión borrosa, dolor abdominal, diarrea, incremento en los niveles de creatinfosfoquinasa, disminución del apetito, rash, prurito, hipertensión. Con una frecuencia menor al 1%, las reacciones adversas reportadas, fueron: anemia, bloqueo AV de primer grado, *angina pectoris*, bradicardia, vértigo, gastritis, accidente cerebrovascular, disartria, sueños anormales,





ataques de pánico, desorden del sueño, disuria, amenorrea, dismenorrea, muerte súbita, rabdomiolisis, insuficiencia renal, agrandamiento de la mama, dolor de la mama, galactorrea, disfunción eréctil, angioedema.

*Cambios en los parámetros de laboratorio:* el tratamiento con lurasidona se puede asociar con un incremento de la creatinina sérica.

*Reacciones adversas postcomercialización:*

Debido a que estas reacciones adversas son reportadas voluntariamente a partir de una población de tamaño desconocido, no es posible estimar su frecuencia o establecer la relación causal con la exposición a la droga: reacciones de hipersensibilidad (urticaria, inflamación de la garganta, inflamación de la lengua, disnea) e hiponatremia.

### **SOBREDOSIFICACIÓN**

Durante los estudios clínicos precomercialización se ha registrado un caso de sobredosis accidental o intencional por lurasidona con dosis de hasta 560 mg. El paciente se recuperó sin secuelas y reanudó el tratamiento con lurasidona durante 2 meses más.

*Tratamiento:* no se conoce antídoto específico para lurasidona. En el tratamiento de la sobredosis, se deberá considerar la posibilidad de que estén involucradas varias drogas.

Deberá efectuarse un monitoreo electrocardiográfico continuo a fin de detectar arritmias. En caso de requerirse, administrar una terapia antiarrítmica, se desaconseja la administración de disopiramida, procainamida y quinidina, debido al potencial incremento en el riesgo de prolongación del intervalo QT. De manera similar, es razonable esperar que las propiedades  $\alpha$ -bloqueantes del bretilio se adicione a la de lurasidona, incrementando el efecto hipotensor de dicha droga.

En caso de hipotensión y colapso circulatorio, se debe tratar con medidas adecuadas. Evitar la administración de epinefrina y dopamina, dado que la estimulación  $\beta$ -adrenérgica puede exacerbar la hipotensión, en el contexto del bloqueo  $\alpha$ -adrenérgico inducido por lurasidona. En caso de presentarse síntomas extrapiramidales severos, se recomienda administrar anticolinérgicos.



Realizar lavado gástrico (tras la intubación, si el paciente está inconsciente) o administrar carbón activado junto con un laxante.

No se recomienda la inducción de emesis, debido al riesgo de aspiración si el paciente está adormecido o si experimenta convulsiones o reacciones distónicas de cabeza y cuello.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o consultar a los centros toxicológicos del Hosp. Posadas (TE (011) 4654-6648 / 4658-7777) y del Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez (TE. 4962-2247/6666).

LUSTONA se encuentra sujeta a un Plan de Gestión de Riesgos (PGR) aprobado por la ANMAT.

### **PRESENTACIÓN**

  
  
Dr. Alejandro C. Henning Apoderado  
Dr. Marcelo G. Tassone Co-Director Técnico  
Matrícula N° 12627



079

BALIARDA S.A.

LUSTONA 20 / 40 / 80 / 120: Envases con 14, 15, 28, 30, 56 y 60 comprimidos recubiertos.

LUSTONA 60: Envases con 15, 30 y 60 comprimidos recubiertos.

LUSTONA 20: Comprimidos redondos, color celeste.

LUSTONA 40: Comprimidos redondos, color blanco.

LUSTONA 60: Comprimidos redondos, color amarillo.

LUSTONA 80: Comprimidos redondos, color verde.

LUSTONA 120: Comprimidos redondos, color blanco.

*Mantener los medicamentos fuera del alcance de los niños.*

***“Este medicamento debe ser usado bajo prescripción y vigilancia medica, y no puede repetirse sin nueva receta medica”.***

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.


Certificado N° 57585

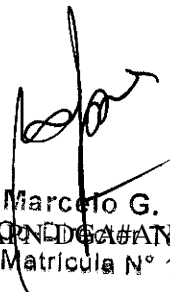
*Conservación:* Mantener a temperatura entre 15°C y 30°C. Proteger de la humedad.

Director Técnico: Alejandro Herrmann, Farmacéutico

Baliarda S.A. Saavedra 1260/62 - Buenos Aires

*Última revisión:* .....

  
Dr. Alejandro Herrmann 46811-APNDCA#ATBMAT  
Apoderado

  
Dr. Marcelo G. Tassone  
Matricula N° 12627



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
2019 - Año de la Exportación

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:**

**Referencia:** EX-2019-06925158 PROSP

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 16 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, o=AR, ou=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,  
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564  
Date: 2019.08.30 10:16:12 -0300'

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, o=AR, ou=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,  
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564  
Date: 2019.08.30 10:16:14 -0300'



120

BALIARDA S.A.

Proyecto  
Información para el paciente  
**LUSTONA 20 / 40 / 60 / 80 / 120**  
**LURASIDONA CLORHIDRATO 20 / 40 / 60 / 80 / 120 mg**  
Comprimidos recubiertos

Industria Argentina

Expendio bajo receta archivada

Antes de comenzar a tomar el producto, lea detenidamente esta información.

Si tiene alguna duda CONSULTE A SU MÉDICO.

Este medicamento ha sido indicado sólo para su problema médico actual. No lo recomiende a otras personas, aún si poseen su mismo problema, ya que puede perjudicarlas.

Si considera que alguno de las reacciones adversas que sufre es grave o si tiene cualquier reacción adversa no mencionada en este prospecto, INFÓRMELA INMEDIATAMENTE A SU MÉDICO.

**¿Que contiene LUSTONA?**

LUSTONA contiene *lurasidona*, una sustancia perteneciente al grupo de los medicamentos denominados antipsicóticos.

**¿En qué pacientes está indicado el uso de LUSTONA?**

LUSTONA está indicado para:

- el tratamiento de la esquizofrenia en adultos y adolescentes de 13 a 17 años.
- el tratamiento de los episodios depresivos mayores asociados con el trastorno bipolar I en niños y adolescentes de 10 a 17 años y en adultos, como monoterapia.
- el tratamiento de los episodios depresivos mayores asociados con el trastorno bipolar I en adultos como e adyuvante del tratamiento con litio o valproato de sodio.

**¿En qué casos no debo tomar LUSTONA?**

No debe tomarlo si usted:

- Es alérgico (hipersensible) a lurasidona, o a cualquiera de los demás componentes del producto (ver "Información adicional").
- Ha desarrollado angioedema (hinchazón de la cara, ojos, labios o lengua, o dificultad para respirar) con el uso de lurasidona.
- Se encuentra en tratamiento con ciertos medicamentos: antimicóticos como ketoconazol, voriconazol; antibióticos macrólidos como claritromicina; antirretrovirales como ritonavir; mibefradil; antibióticos como rifampicina; hierba de San Juan; antiepilépticos como fenitoína, carbamazepina; avasimibe.

**¿Debo informarle a mi médico si padezco algún otro problema de salud?**

Sí, usted debe informarle si:

- Ha tenido un empeoramiento del humor depresivo o se ha sentido intranquilo, irritable, agresivo, impulsivo.

Dr. Alejandro E. Herrmann Dr. Marcelo G. Tassone  
Acreditado C.O. Director Técnico  
Matricula N° 12627



- Padece diabetes o presenta factores de riesgo de diabetes (como obesidad, antecedentes familiares) o presenta síntomas de hiperglucemia (como aumento exagerado de la sed, de la sensación de hambre, necesidad de orinar más de lo normal o debilidad).
- Tiene o ha tenido niveles altos en sangre de colesterol total, triglicéridos. o LDL-colesterol; o niveles bajos en sangre de HDL-colesterol.
- Ha incrementado su peso corporal.
- Presenta somnolencia, hipotensión postural (disminución de la presión arterial al ponerse de pie, desde una posición sentada o acostada), inestabilidad e incoordinación motora, pudiendo provocar caídas y, en consecuencia, fracturas y otros traumatismos.
- Tiene o ha tenido niveles altos de prolactina en sangre.
- Presenta galactorrea (secreción espontánea de leche a través de las mamas, fuera del período de lactancia), amenorrea (ausencia de la menstruación), ginecomastia (aumento del tamaño de las glándulas mamarias en el hombre), impotencia sexual.
- Tiene o ha tenido bajo recuento de glóbulos blancos.
- Tiene predisposición a una hipotensión (como deshidratación, tratamiento con antihipertensivos).
- Padece o tiene antecedentes de alguna enfermedad cardíaca (falla o insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio) o enfermedad cerebrovascular.
- Padece o ha padecido convulsiones.
- Presenta disfagia (dificultad para tragar).
- Padece enfermedad de Parkinson.

**¿Debo informarle a mi médico si estoy embarazada o amamantando?**

Sí, deberá comunicarlo a su médico, antes de tomar LUSTONA.

**¿Debo informarle a mi médico si estoy tomando otros medicamentos?**

Sí, debe informarle todos los medicamentos que está tomando, incluyendo aquellos de venta libre, vitaminas o suplementos dietarios. Esto es importante ya que lurasidona puede afectar la acción y depuración de otros medicamentos y/o éstos pueden afectar la acción de lurasidona. En especial infórmele si está bajo tratamiento con diltiazem, verapamilo, eritromicina, fluconazol, atazanavir, bosentán, efavirenz, etravirina, modafinilo, nafcilina.

**¿Qué dosis debo tomar de LUSTONA y por cuánto tiempo?**

Debe tomar la dosis exacta y durante el tiempo que su médico le ha indicado. No debe modificar la dosis salvo que su médico lo indique.

Las dosis inicial y máxima dependerán de su enfermedad y de sus necesidades; y podrán variar entre:

**Esquizofrenia:**

- *Adultos:* dosis inicial: 40 mg/día. Dosis de mantenimiento: 40 a 160 mg/día. Dosis máxima: 160 mg/día.
- *Adolescentes de 13 a 17 años:* dosis inicial: 40 mg/día. Dosis de mantenimiento: 40 a 80 mg/día. Dosis

Dr. Alejandro J. Hernández  
Apoderado

Dr. Marcelo G. Tassone  
Co-Director Técnico  
Matrícula N° 12627



máxima: 80 mg/día.

*Episodios depresivos mayores asociados al trastorno bipolar I:*

- *Adultos (como monoterapia o tratamiento adyuvante con litio o valproato):* dosis inicial: 20 mg/día. Dosis de mantenimiento: 20 a 120 mg/día. Dosis máxima: 120 mg/día.

- *Niños y adolescentes de 10 a 17 años (monoterapia):* dosis inicial: 20 mg/día. Dosis de mantenimiento: 20 a 80 mg/día. Dosis máxima: 80 mg/día.

**¿Si padezco problemas de riñón, es necesario modificar la dosis de LUSTONA?**

Sí, si usted padece de insuficiencia renal moderada o severa, posiblemente su médico iniciará el tratamiento con una dosis de 20 mg/día y la dosis máxima no superará los 80 mg/día.

**¿Si padezco problemas de hígado, es necesario modificar la dosis de LUSTONA?**

Sí, si usted padece de insuficiencia hepática moderada o severa, posiblemente su médico iniciará el tratamiento con una dosis de 20 mg/día; la dosis máxima no superará los 80 mg/día y los 40 mg/día en casos con insuficiencia hepática moderada y severa, respectivamente.

**¿En los pacientes de edad avanzada, es necesario modificar la dosis de LUSTONA?**

Consulte con su médico.

**¿Cómo debo tomar LUSTONA?**

Los comprimidos deben ingerirse con un vaso de agua, con las comidas (al menos 350 calorías).

**¿Qué debo hacer si olvido tomar una dosis de LUSTONA?**

Si usted olvidó tomar una dosis, tómela tan pronto como lo recuerde; en caso de alcanzar el horario de la siguiente toma, no ingiera más que una dosis.

**¿Qué debo hacer si tomo una dosis mayor de LUSTONA a la indicada por mi médico?**

Si toma más de la cantidad indicada de LUSTONA, consulte a su médico.

En caso de sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o consultar a los centros toxicológicos del Hosp. Posadas (TE 4654-6648 / 4658-7777) y del Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez (TE. 4962-2247/6666).

**¿Cuáles son las reacciones adversas que puede ocasionarme el tratamiento con LUSTONA?**



Como todos los medicamentos, LUSTONA puede causar **reacciones adversas** en algunos pacientes.

Las reacciones adversas más frecuentemente observadas con el uso de lurasidona, incluyen: somnolencia (incluyendo hipersomnia, hipersomnolencia y sedación), síntomas extrapiramidales (como dificultad para moverse, movimientos lentos, rigidez muscular, temblores, sialorrea (babeo), espasmo de los músculos de la lengua, dificultad para abrir la boca), acatisia (inquietud o sensación de que necesita moverse), náuseas, vómitos, diarrea, ansiedad, rinorrea/rinitis, aumento de peso corporal, insomnio.

Si usted presenta cualquier otra reacción adversa no mencionada aquí, consulte a su médico.

**¿Puede presentarse alguna otra reacción adversa seria?**

Sí, pueden presentarse las siguientes reacciones adversas que requieren inmediata asistencia médica:

  
  
IF-2019-07146811-APN-DGA#ANMAT  
Dr. Alejandro E. Herrmann      Dr. Marcelo G. Tassone  
Apoderado      Co-Director Técnico  
Matrícula N° 12627  
Página 138 de 219



- Síndrome neuroléptico maligno (se manifiesta por fiebre, agitación, alucinaciones, problemas de coordinación, rigidez muscular, ritmo cardíaco acelerado, alteración de la presión sanguínea).
- Síndrome de movimientos disquinéticos involuntarios (movimientos que no se pueden controlar en cara, lengua u otra parte del cuerpo).

**¿Puedo conducir, operar maquinarias pesadas o realizar tareas peligrosas durante el inicio del tratamiento con LUSTONA?**

Lurasidona puede enlentecer los pensamientos y las habilidades motoras. Evite realizar estas actividades hasta que usted conozca cómo le afecta LUSTONA.

**¿Puedo consumir alcohol durante el tratamiento con LUSTONA?**

No tome alcohol durante el tratamiento con LUSTONA, ya que puede provocar efectos indeseables.

**¿Qué debo evitar durante el tratamiento con LUSTONA?**

Usted debe evitar:

- Comer pomelo o beber jugo de pomelo.
- La exposición a situaciones que favorezcan el aumento de la temperatura corporal (como gimnasia extenuante, exposición a altas temperaturas, tratamiento con anticolinérgicos, deshidratación).

**¿Cómo debo conservar LUSTONA?**

Debe conservarse a una temperatura entre 15°C y 30° C, preferentemente en su envase original y protegido de la humedad.

No utilice LUSTONA después de su fecha de vencimiento.

Mantenga éste y todo otro medicamento fuera del alcance de los niños.

**INFORMACIÓN ADICIONAL**

**Composición:**

Cada comprimido recubierto de LUSTONA 20 contiene:

Lurasidona clorhidrato 20,0 mg

Excipientes: manitol, almidón pregelatinizado, HPMC 15, croscarmelosa sódica, estearato de magnesio, talco, dióxido de titanio, polietilenglicol 6000, propilenglicol, povidona, laca azul brillante, c.s.p. 1 comprimido.

Cada comprimido recubierto de LUSTONA 40 contiene:

Lurasidona clorhidrato 40,0 mg

Excipientes: manitol, almidón pregelatinizado, HPMC 15, croscarmelosa sódica, estearato de magnesio, talco, dióxido de titanio, polietilenglicol 6000, propilenglicol, povidona, c.s.p. 1 comprimido.

Cada comprimido recubierto de LUSTONA 60 contiene:

Lurasidona clorhidrato 60,0 mg

  
Dr. Alejandro E. Herrero  
Asesor  
Alicante  
  
Dr. Marcelo G. Tassone  
Co-Director Técnico  
Matrícula N° 12627

Excipientes: manitol, croscarmelosa sódica, almidón pregelatinizado, HPMC 15, estearato de magnesio, talco, dióxido de titânio, polietilenglicol 6000, propilenglicol, povidona, óxido férrico amarillo, c.s.p. 1 comprimido.

Cada comprimido recubierto de LUSTONA 80 contiene:

Lurasidona clorhidrato 80,0 mg

Excipientes: manitol, almidón pregelatinizado, HPMC 15, croscarmelosa sódica, estearato de magnesio, talco, dióxido de titanio, polietilenglicol 6000, propilenglicol, povidona, laca amarillo quinolina, laca azul brillante, c.s.p. 1 comprimido.

Cada comprimido recubierto de LUSTONA 120 contiene:

Lurasidona clorhidrato 120,0 mg

Excipientes: manitol, almidón pregelatinizado, hidroxipropilmetilcelulosa, croscarmelosa sódica, estearato de magnesio, talco, dióxido de titanio, polietilenglicol 6000, propilenglicol, povidona, c.s.p. 1 comprimido.

**Contenido del envase:**

LUSTONA 20 / 40 / 80 / 120: Envases con 14, 15, 28, 30, 56 y 60 comprimidos recubiertos.

LUSTONA 60: Envases con 15, 30 y 60 comprimidos recubiertos.

LUSTONA 20: Comprimidos redondos, color celeste.

LUSTONA 40: Comprimidos redondos, color blanco.

LUSTONA 60: Comprimidos redondos, color amarillo.

LUSTONA 80: Comprimidos redondos, color verde.

LUSTONA 120: Comprimidos redondos, color blanco.

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

*Si necesitara mayor información sobre reacciones adversas, interacciones con otros medicamentos, contraindicaciones, precauciones o cualquier otro aspecto, podrá consultar el prospecto de LUSTONA en la página web de Baliarda: [www.baliarda.com.ar](http://www.baliarda.com.ar)*

Ante cualquier inconveniente con el producto, 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

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

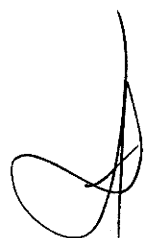
Certificado Nro 57585


Director Técnico: Alejandro Herrmann, Farmacéutico.

Baliarda S.A.

Saavedra 1260/62 - Buenos Aires.

Última revisión: .....

  
Dr. Alejandro E. Herrmann  
ApoDERADO  
IF-2019-071468

  
Dr. Marcelo G. Tassone  
Co-Director Técnico  
MáXIMO DGA#ANMAT  
N° 12637





República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
2019 - Año de la Exportación

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:**

**Referencia:** EX-2019-06925158 INF PAC

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 5 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,  
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564  
Date: 2019.08.30 10:20:25 -03'00'

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,  
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564  
Date: 2019.08.30 10:20:26 -03'00'