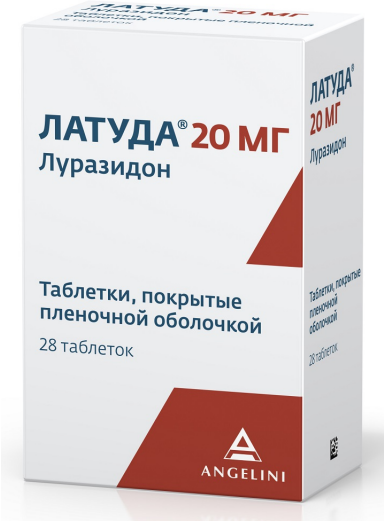
Инструкция по применению
Латуда Таблетки 20 мг 28 шт

Характеристики



Форма выпуска: Таблетки
Страна: Япония
Производитель: Бушу Фармасьютикалс
Порядок отпуска: по рецепту
Действующее вещество: Луразидон
Количество в упаковке: 28
Дозировка действующего вещества: 20 мг

Описание

Таблетки 20 мг: круглые таблетки, покрытые пленочной оболочкой от белого до почти белого цвета, с гравировкой «L 20» на одной стороне.

Действующее вещество

Луразидон

Состав

1 таблетка 20 мг содержит: активное вещество: луразидона гидрохлорид 20 мг; вспомогательные вещества: ядро – маннитол, крахмал прежелатинизированный, кроскармеллоза натрия, гипромеллоза 2910, магния стеарат; пленочная оболочка – Опадрай® белый*, воск карнаубский.

Форма выпуска

Таблетки

Фармакокинетика

Всасывание Время достижения максимальной концентрации (Cmax) в крови составляет от 1 до 3 часов. После приема луразидона с пищей средняя Cmax и площадь под кривой «концентрация-время» (AUC) увеличивались в 2-3 и 1,5-2 раза, соответственно, по сравнению со значениями после приема луразидона натощак. Распределение После приема внутрь 40 мг луразидона средний кажущийся

объем распределения составлял приблизительно 6000 л. Луразидон значительно (на 99 %) связывается белками плазмы крови. Метаболизм Луразидон метаболизируется в основном при участии изофермента системы цитохрома P450 (CYP3A4). Основными путями метаболизма являются окислительное N-дезалкилирование, гидроксилирование нонборнанового кольца, S-окисление. Луразидон метаболизируется с образованием двух активных метаболитов (ID-14283 и ID-14326) и двух неактивных метаболитов (ID-20219 и ID-20220). На долю луразидона и его метаболитов ID–14283, ID–14326, ID–20219 и ID–20220 при радиометрическом анализе приходится приблизительно 11,4%; 4,1%; 0,4%; 24% и 11% соответственно. Активный метаболит ID-14283 метаболизируется, в основном, при участии изофермента CYP3A4. Фармакодинамический эффект обусловлен действием луразидона и его активного метаболита ID–14283 на дофаминовые и серотониновые рецепторы. В исследованиях in vitro было выявлено, что луразидон не является субстратом изоферментов CYP1A1, CYP1A2, CYP2A6, CYP4A11, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 и CYP2E1. В исследованиях in vitro луразидон не показал прямого или слабого ингибирующего эффекта (прямого или зависимого от времени, IC50>5,9 мкмоль) в отношении изоферментов CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 и CYP3A4. На основании этих данных не ожидается влияния луразидона на фармакокинетику лекарственных препаратов, являющихся субстратами изоферментов CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 и CYP2E1. При назначении препаратов с узким терапевтическим диапазоном, являющихся субстратами изофермента CYP3A4, см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами». В исследованиях in vitro было выявлено, что луразидон является субстратом для эффлюксных переносчиков P-гликопротеина и белка резистентности рака молочной железы (BCRP). Луразидон не является субстратом для активного транспорта с помощью транспортных полипептидов органических анионов OATP1B1 и OATP1B3.   Также исследования in vitro показывают, что луразидон является ингибитором P-гликопротеина, BCRP и транспортеров органических катионов первого типа (OCT1). Луразидон in vitro не оказывает клинически значимого ингибиторного эффекта на OATP1B1, OATP1B3, транспортеры органических катионов второго типов (OCT2), транспортеры органических анионов первого (OAT1) и третьего типов (OAT3), почечные транспортеры MATE1 и MATE2K или экспортирующую помпу желчных кислот (BSEP). Выведение Период полувыведения составляет около 20-40 часов. После приема внутрь луразидона, меченного радиоактивным изотопом, около 67 % препарата выводится кишечником и около 19 % - почками. Моча содержит, главным образом, метаболиты вследствие минимальной почечной экскреции исходного соединения. Линейность/Нелинейность Фармакокинетические параметры луразидона пропорциональны дозе в диапазоне общей суточной дозы от 20 до 160 мг.

Равновесная концентрация луразидона достигается в течение 7 дней с момента начала терапии. Фармакокинетика у особых групп пациентов Пациенты пожилого возраста Данные о фармакокинетике луразидона у здоровых добровольцев пожилого возраста (≥ 65 лет) ограничены. Согласно полученным результатам, концентрация луразидона в плазме пожилых здоровых добровольцев идентична его концентрации в плазме добровольцев более молодого возраста (младше 65 лет). Однако можно ожидать повышения концентрации луразидона в плазме пациентов пожилого возраста при нарушении функции почек или печени. Пациенты с нарушением функции печени У пациентов с легкой (класс А по классификации Чайлд-Пью), средней (класс В по классификации Чайлд-Пью) и тяжелой (класс С по классификации Чайлд-Пью) печеночной недостаточностью концентрация луразидона в сыворотке увеличивается в 1,5, 1,7 и 3 раза, соответственно. Пациенты с нарушением функции почек У пациентов с легкой, средней и тяжелой почечной недостаточностью концентрация луразидона в сыворотке крови увеличивается в 1,5, 1,9 и 2,0 раза, соответственно. Нет клинических данных о применении луразидона у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности (клиренс креатинина < 15 мл /мин). Половая принадлежность Популяционный фармакокинетический анализ не выявил клинически значимого влияния пола больных шизофренией на фармакокинетику луразидона. Расовая принадлежность Популяционный фармакокинетический анализ не выявил клинически значимого влияния расовой принадлежности больных шизофренией на фармакокинетику луразидона. Отмечалось, что у здоровых добровольцев монголоидной расы выведение луразидона удлинялось в 1,5 раза по сравнению с добровольцами европеоидной расы. Курение Исследования in vitro с использованием печеночных ферментов человека показали, что луразидон не является субстратом изофермента CYP1A2, поэтому курение не должно влиять на фармакокинетику луразидона. Дети Фармакокинетические свойства луразидона в педиатрической популяции были оценены у 47 детей в возрасте 6-12 лет и у 234 подростков в возрасте 13-17 лет. Луразидон назначали в виде луразидона гидрохлорида в суточной дозе 20, 40, 80, 120 мг (6-17 лет) или 160 мг (только пациентам 10-17 лет) в течение 42 дней. Отсутствовала четкая корреляция между концентрацией луразидона в сыворотке крови и возрастом или массой тела. Фармакокинетические параметры луразидона у детей в возрасте 6-17 лет, в целом, были сопоставимыми с таковыми у взрослых.

Показания

Лечение шизофрении у взрослых и подростков с 13 лет и старше. Лечение депрессивных эпизодов при биполярном расстройстве I типа (биполярная депрессия) у взрослых и детей с 10 лет и старше в качестве монотерапии. Лечение депрессивных эпизодов при биполярном расстройстве I типа (биполярная депрессия) у взрослых с 18 лет и старше в качестве дополнительной терапии с препаратами лития или вальпроевой кислоты.

Способ применения и дозы

Для приема внутрь. Препарат Латуда® в таблетках, покрытых пленочной оболочкой, принимают внутрь один раз в день во время еды или сразу после нее (не менее 350 ккал). Ожидаемая экспозиция луразидона при приеме натощак значительно ниже по сравнению с экспозицией при приеме во время еды (см. раздел «Фармакокинетика»). Таблетки препарата Латуда® рекомендуется проглатывать целиком для маскировки горького вкуса. Таблетки следует принимать каждый день в одно и то же время для соблюдения режима терапии. Шизофрения Взрослые (18 лет и старше) Рекомендуемая начальная доза препарата Латуда® составляет 40 мг один раз в день. Титрования дозы не требуется. Эффект достигается в диапазоне доз от 40 до 160 мг в сутки. Доза луразидона может быть увеличена по решению врача на основании клинического ответа. Максимальная суточная доза не должна превышать 160 мг. Пациенты, получающие препарат Латуда® в суточной дозе выше 120 мг, которые прервали лечение более чем на 3 дня, должны возобновить прием, начиная с 120 мг с последующим повышением дозы препарата до оптимальной. Пациенты, получающие другие дозы, могут возобновить прием, начиная с предшествующей дозы без ее повышения. Подростки (от 13 до 17 лет) Рекомендуемая начальная доза препарата Латуда® составляет 40 мг один раз в день. Титрование дозы не требуется. Было показано, что препарат Латуда® эффективен в диапазоне доз от 40 мг в день до 80 мг в день. Максимальная суточная доза не должна превышать 80 мг. У детей луразидон должен назначаться специалистом в области детской психиатрии. Депрессивные эпизоды, обусловленные биполярным аффективным расстройством I типа Взрослые (18 лет и старше) Рекомендуемая начальная доза препарата Латуда® составляет 20 мг один раз в день в качестве монотерапии или дополнительной терапии в сочетании с препаратами лития и вальпроевой кислоты. Титрования начальной дозы не требуется. Препарат Латуда® показал эффективность в диапазоне доз от 20 мг до 120 мг в день в качестве монотерапии или дополнительной терапии в сочетании с препаратами лития и вальпроевой кислоты. Рекомендуемая максимальная доза препарата Латуда® для монотерапии или

дополнительной терапии в сочетании с препаратами лития и вальпроевой кислоты составляет 120 мг в день. В исследованиях монотерапии более высокий диапазон доз (от 80 до 120 мг в день) не приводил к дополнительной эффективности в сравнении с более низкими дозами (от 20 до 60 мг в день). Дети (от 10 до 17 лет) Рекомендуемая начальная доза препарата Латуда® составляет 20 мг один раз в день в качестве монотерапии. Титрование начальной дозы не требуется. Было показано, что препарат Латуда® эффективен в диапазоне доз от 20 мг в день до 80 мг в день в качестве монотерапии. Максимальная суточная доза не должна превышать 80 мг. Эффективность препарата Латуда® для лечения мании, связанной с биполярным расстройством, не установлена. Особые группы пациентов Пациенты пожилого возраста (65 лет и старше) Не требуется коррекции дозы у пациентов пожилого возраста с сохраненной функцией почек (клиренс креатинина ≥80 мл/мин). Однако при снижении функции почек у пациентов пожилого возраста может потребоваться коррекция дозы в зависимости от степени почечной недостаточности (см. ниже подраздел «Пациенты с нарушением функции почек»). Имеются ограниченные данные о лечении пациентов пожилого возраста высокими дозами луразидона. Сведения о применении препарата Латуда® в дозе 160 мг для лечения пациентов пожилого возраста отсутствуют. Необходимо соблюдать осторожность при лечении пациентов в возрасте 65 лет и старше высокими дозами препарата Латуда®. Пациенты с нарушением функции почек Пациентам с почечной недостаточностью легкой степени тяжести коррекция дозы луразидона не требуется. У пациентов с почечной недостаточностью средней степени тяжести (клиренс креатинина ≥ 30 и < 50 мл/мин), тяжелой степени тяжести (клиренс креатинина > 15 и < 30 мл/мин) и пациентов с терминальной почечной недостаточностью (клиренс креатинина < 15 мл/мин) рекомендуемая начальная доза составляет 20 мг; максимальная доза не должна превышать 80 мг один раз в сутки. Препарат Латуда® применяется у пациентов с терминальной почечной недостаточностью только, если потенциальная польза превышает потенциальный риск осложнений. Применять препарат Латуда® у пациентов с терминальной почечной недостаточностью следует только при надлежащем клиническом контроле. Пациенты с нарушением функции печени Пациентам с печеночной недостаточностью легкой степени тяжести коррекции дозы препарата Латуда® не требуется. Пациентам с печеночной недостаточностью средней (класс В по классификации Чайлд-Пью) и тяжелой (класс С по классификации Чайлд-Пью) степенями тяжести рекомендуется коррекция дозы. Рекомендуемая начальная доза составляет 20 мг. Максимальная суточная доза у пациентов с печеночной недостаточностью средней степени тяжести не должна превышать 80 мг, у пациентов с печеночной недостаточностью тяжелой степени тяжести не должна превышать 40 мг один раз в день. Дети Безопасность и эффективность препарата Латуда® для лечения шизофрении у подростков (от 13

до 17 лет) была установлена в 6-недельном плацебо-контролируемом клиническом исследовании с участием 326 подростков. Безопасность и эффективность препарата Латуда® для лечения биполярной депрессии у детей (от 10 до 17 лет) была установлена в 6-недельном плацебо-контролируемом исследовании с участием 347 детей. Коррекция дозы в зависимости от взаимодействия При одновременном применении препарата Латуда® с умеренными ингибиторами изофермента CYP3A4 рекомендованная начальная доза составляет 20 мг, максимальная суточная доза не должна превышать 80 мг. Может потребоваться коррекция дозы при применении в комбинации со слабыми и умеренными индукторами изофермента CYP3A4 (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»). В отношении одновременного применения с сильными ингибиторами и индукторами изофермента CYP3A4 смотри раздел « Противопоказания». Перевод пациентов на лечение другими антипсихотическими препаратами Фармакодинамика и фармакокинетика различных антипсихотических препаратов не одинаковы, поэтому врачи должны внимательно следить за состоянием пациентов при переводе их с одного антипсихотического препарата на другой.

Противопоказания

Повышенная чувствительность к активному веществу или любым другим компонентам препарата, перечисленным в разделе «Состав». Одновременное применение с сильными ингибиторами изофермента CYP3A4 (например, с боцепревиром, кларитромицином, кобицистатом, индинавиром, итраконазолом, кетоконазолом, нефазодоном, нелфинавиром, позаконазолом, ритонавиром, саквинавиром, телапревиром, телитромицином, вориконазолом) и с сильными индукторами изофермента CYP3A4 (например, с карбамазепином, фенобарбиталом, фенитоином), рифампицином, Зверобоем продырявленным. Детский возраст до 10 лет (эффективность и безопасность не установлены).

Применение при беременности и кормлении грудью

Данные о применении луразидона у беременных женщин ограничены (оценено менее 300 исходов беременности). Исследований на животных недостаточно для оценки влияния на беременность, развитие эмбриона и плода, роды и постнатальное развитие. Потенциальный риск для человека неизвестен. Препарат Латуда® не следует применять при беременности, за исключением случаев явной необходимости. В случае приема женщиной антипсихотических препаратов, включая луразидон, в третьем триместре беременности у новорожденных существует риск возникновения нежелательных реакций, включая экстрапирамидные расстройства и /или синдром отмены различной степени тяжести. Отмечались ажитация, гипертония, гипотония, тремор, сонливость, респираторные нарушения или нарушения процесса кормления. Следовательно, в подобных случаях необходимо осуществлять тщательное наблюдение за новорожденными. Период грудного вскармливания В исследованиях на животных выявлено, что луразидон экскретируется в молоко крыс. Сведения о способности луразидона или его метаболитов проникать в грудное молоко человека отсутствуют. Кормление грудью женщинами, принимающими препарат Латуда®, возможно только в тех случаях, когда потенциальная польза лечения для матери превышает потенциальный риск осложнений для ребенка. Фертильность Исследования на животных показали влияние препарата на фертильность, в основном связанное с повышением концентрации пролактина, что не является значимым для репродуктивной функции человека.

Побочные действия

Шизофрения Резюме профиля безопасности Безопасность луразидона оценивали на фоне применения его в дозах от 20 до 160 мг в ходе КИ у пациентов с шизофренией в течение 52 недель и в пострегистрационном периоде. Наиболее частыми нежелательными лекарственными реакциями (НЛР) (≥ 10%) были акатизия и сонливость, которые имели дозозависимый характер при приеме препарата в дозах до 120 мг в день. НЛР, приведенные ниже, классифицированы по классу систем органов и предпочтительной терминологии. Частота НЛР определена по данным клинических исследований. Частота НЛР определялась согласно следующей классификации: очень часто (≥ 1/10); часто (от ≥ 1/100 до <1/10); нечасто (от ≥1/1000 до < 1/100); редко (от ≥ 1/10 000 до < 1/1000); очень редко (< 1/10 000) частота неизвестна (частота не может быть определена по доступным данным). Нежелательные лекарственные реакции по результатам объединенного анализа у больных шизофренией (взрослые) Инфекционные и паразитарные заболевания: нечасто – назофарингит. Нарушения со стороны крови и лимфатической системы: редко – эозинофилия; частота

неизвестна – лейкопения****, нейтропения****, анемия****. Нарушения со стороны иммунной системы: часто – гиперчувствительность. Нарушения со стороны обмена веществ и питания: часто – увеличение массы тела; нечасто – снижение аппетита, повышение глюкозы в крови, гипонатриемия. Нарушения психики: часто – бессонница, ажитация, беспокойство, тревожность; нечасто – кошмарные сновидения, кататония; частота неизвестна – суицидальное поведение****, паническая атака****, нарушение сна****. Нарушения со стороны нервной системы: очень часто – акатизия, сонливость*; часто – паркинсонизм**, головокружение, дистония***, дискинезия; нечасто – летаргия, дизартрия, поздняя дискинезия; редко – злокачественный нейролептический синдром; частота неизвестна – судороги****. Нарушения со стороны органов зрения: нечасто – нечеткость зрения; Нарушения со стороны органов слуха и лабиринтные нарушения: частота неизвестна – вертиго****. Нарушения со стороны сердца: нечасто – тахикардия; частота неизвестна – стенокардия****, атриовентрикулярная (av) блокада 1 степени****, брадикардия****. Нарушения со стороны сосудов: нечасто – гипертензия, гипотензия, ортостатическая гипотензия, «приливы», повышенное кровяное давление. Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: часто – тошнота, рвота, диспепсия, гиперсаливация, сухость во рту, боль в верхней части живота, ощущение дискомфорта в желудке; нечасто – метеоризм; частота неизвестна – диарея****, дисфагия****, гастрит****. Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: нечасто – повышение уровня аланинаминотрансферазы (АЛТ), Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: часто – сыпь, зуд; нечасто – гипергидроз; редко – ангионевротический отек; частота неизвестна – синдром Стивенса-Джонсона. Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани: часто – скелетно-мышечная ригидность, повышение креатинфосфокиназы в крови; нечасто – скованность в суставах, миалгия, боль в шее, боль в спине; редко – рабдомиолиз. Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей: часто – повышение креатинина в крови; нечасто – дизурия; частота неизвестна – почечная недостаточность****. Беременность, послеродовые и перинатальные состояния: частота неизвестна – синдром отмены у новорожденных (см. раздел «Применение при беременности и в период грудного вскармливания»). Нарушения со стороны половых органов и молочных желез: нечасто – увеличение пролактина в крови; частота неизвестна – увеличение молочной железы****, боль в молочной железе****, галакторея****, эректильная дисфункция****, аменорея****, дисменорея****. Общие расстройства и нарушения в месте введения: часто – усталость; нечасто – нарушение походки; частота неизвестна – внезапная смерть, связанная с существующим сердечно-сосудистым

заболеванием, наблюдаемая в ходе клинических исследований****. * Термин « сонливость» объединяет термины НЛР: гиперсомния, гиперсомнолентность, седация и сонливость. ** Термин «паркинсонизм» объединяет термины НЛР: брадикинезия, ригидность по типу «зубчатого колеса», экстрапирамидные расстройства, гипокинезия, мышечная ригидность, паркинсонизм, замедление психомоторной активности и тремор. *** Термин «дистония» объединяет термины НЛР: дистония, окулогирный криз, оромандибулярная дистония, спазм языка, кривошея и тризм. **** НЛР, выявленные в ходе контролируемых и неконтролируемых КИ 2 и 3 фаз, но небольшое количество случаев не позволяет оценить частоту. Нежелательные лекарственные реакции по результатам объединенного анализа у больных шизофренией (подростки от 13 до 17 лет) Инфекционные и паразитарные заболевания: нечасто – назофарингит, ринит, инфекции верхних дыхательных путей. Нарушения со стороны крови и лимфатической системы: нечасто – нейтропения. Нарушения со стороны иммунной системы: нечасто – гиперчувствительность. Нарушения со стороны эндокринной системы: часто – гиперпролактинемия (включая повышение уровня пролактина в крови); нечасто – аутоиммунный тиреоидит, гиперандрогения, гипотиреоз. Нарушения со стороны обмена веществ и питания: часто – снижение аппетита, повышенный аппетит; нечасто – гиперинсулинемия. Нарушения психики: часто – необычные сновидения, ажитация, тревога, депрессия, бессонница, психотическое расстройство, шизофрения, напряжение; нечасто – агрессия, апатия, спутанность сознания, подавленное настроение, расщепление сознания, слуховые галлюцинации, зрительные галлюцинации, гомицидальные идеи, импульсивное поведение, расстройство засыпания, снижение либидо, повышение либидо, апатия, изменения психического статуса, навязчивые мысли, панические атаки, психомоторное возбуждение, неусидчивость, расстройство сна, суицидальные мысли, терминальная инсомния (раннее пробуждение), нарушение мышления. Нарушения со стороны нервной системы: очень часто – акатизия, головная боль, сонливость*; часто – нарушение внимания, головокружение, дискинезия, дистония**, паркинсонизм***; нечасто – постуральное головокружение, дисгевзия, гиперкинезия, нарушение памяти, мигрень, парестезии, психомоторная гиперактивность, синдром беспокойных ног, поздняя дискинезия, головная боль напряжения. Нарушения со стороны органа зрения: нечасто – нарушение аккомодации, нечеткость зрения. Нарушения со стороны органов слуха и лабиринтные нарушения: нечасто – гиперакузия. Нарушения со стороны сердца: часто – тахикардия; нечасто – сердцебиение, наджелудочковые экстрасистолы. Нарушения со стороны сосудов: нечасто – ортостатическая гипотензия, повышенное кровяное давление. Нарушения со стороны органов дыхательной системы, органов грудной

клетки и средостения: нечасто – боль в ротоглотке, одышка. Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: очень часто – тошнота; часто – запоры, сухость во рту, гиперсаливация, рвота; нечасто – дискомфорт в животе, боли в верхней части живота, сухость во рту, диарея, диспепсия, сухость губ, зубная боль. Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: часто – гипергидроз; нечасто – алопеция, аномальный рост волос, сыпь, крапивница. Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани: нечасто – мышечная ригидность; часто – артралгия, напряженность мышц, скелетно-мышечная скованность, миалгия, боль в конечностях, боль в челюстных суставах. Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей: нечасто – билирубинурия, дизурия, нарушение мочеиспускания, полиурия, протеинурия, нарушение функции почек. Нарушения со стороны половых органов и молочных желез: часто – эректильная дисфункция; нечасто – аменорея, боль в груди, нарушение эякуляции, галакторея, гинекомастия, нерегулярные менструации, олигоменорея, сексуальная дисфункция. Врождённые, наследственные и генетические нарушения: нечасто – синдром Туретта. Общие расстройства и нарушения в месте введения: часто – астения, усталость, раздражительность; нечасто – озноб, нарушение походки, недомогание, боль в груди некардиологического генеза, гипертермия. Лабораторные и инструментальные данные: часто – повышение креатинфосфокиназы крови, повышение С-реактивного белка, снижение веса, повышение веса; нечасто – повышение уровня аланинаминотрансферазы (АЛТ), позитивный тест на антитиреоидные антитела, повышение уровня аспартатаминотрансферазы (АСТ), снижение уровня щелочной фосфатазы в крови, повышение уровня щелочной фосфокиназы в крови, повышение уровня холестерина крови, повышение уровня глюкозы в крови, повышение уровня инсулина в крови, снижение уровня тестостерона в крови, повышение уровня тиреотропного гормона крови, повышение триглицеридов крови, сокращение периода интервала PR на электрокардиограмме, снижение гемоглобина, снижение липопротеинов высокой плотности, снижение липопротеинов низкой плотности,. Травмы, интоксикации и осложнения манипуляций: нечасто – преднамеренная передозировка. * Термин «сонливость» объединяет термины НЛР у подростков: гиперсомния, седация и сонливость. ** Термин «дистония» объединяет термины НЛР у подростков: дистония, спазм взора и кривошея. **? Термин «паркинсонизм» объединяет термины НЛР у подростков: ригидность зубчатого колеса, экстрапирамидное расстройство, гипокинезию, паркинсонизм и тремор. Биполярная депрессия (монотерапия) Взрослые Представленные ниже данные основываются на краткосрочных плацебо-контролируемых регистрационных исследованиях биполярной депрессии у пациентов, получавших препарат Латуда® в дозах от 20 мг до 120 мг в день (n=331). Наиболее часто

наблюдаемыми НЛР (частота возникновения ≥ 5% и, как минимум, в два раза чаще, чем для плацебо) у пациентов, получавших препарат Латуда®, были акатизия, экстрапирамидные симптомы, сонливость, тошнота, рвота, диарея и тревожность. Дети (от 10 до 17 лет) Следующие результаты основаны на 6-недельном плацебо-контролируемом исследовании биполярной депрессии у детей в возрасте от 10 до 17 лет, в котором препарат Латуда® применялся в суточных дозах от 20 до 80 мг (N=175). Наиболее частыми побочными реакциями (частота встречаемости ≥ 5% и, по крайней мере, в два раза выше, чем у плацебо) у педиатрических пациентов (от 10 до 17 лет), получавших препарат Латуда®, были тошнота, увеличение веса и бессонница. Дополнительная терапия с препаратами лития или вальпроевой кислоты Взрослые Представленные данные основываются на двух краткосрочных плацебо-контролируемых регистрационных исследованиях биполярной депрессии у пациентов, получавших препарат Латуда® в качестве дополнительной терапии с препаратами лития и вальпроевой кислоты в дозах от 20 до 120 мг в день (n=360).   Наиболее часто наблюдаемыми НЛР (частота возникновения новых случаев ≥ 5% и, как минимум, в два раза чаще, чем для плацебо) у пациентов, получавших препарат Латуда®, были акатизия и сонливость. Описание отдельных побочных реакций В процессе пострегистрационного наблюдения сообщалось о клинически значимых реакциях со стороны кожи и других реакциях гиперчувствительности, связанных с применением луразидона, включая несколько сообщений о развитии синдрома Стивена-Джонсона. Реакции, представляющие особый интерес для данного класса препаратов Экстрапирамидные симптомы (ЭПС) Шизофрения Взрослые По данным краткосрочных плацебо-контролируемых исследований частота зарегистрированных явлений, связанных с экстрапирамидными нарушениями, за исключением акатизии и беспокойства, составила 13,5 % у пациентов, получавших луразидон, и 5,8% – у пациентов, получавших плацебо. Частота случаев акатизии у пациентов, получавших луразидон, составила 12,9 %, у пациентов, получающих плацебо, –3,0 %. Подростки (от 13 до 17 лет) В краткосрочном плацебо-контролируемом исследовании у подростков с шизофренией частота ЭПС, исключая случаи возникновения акатизии, составила 5,1 % у пациентов, получавших луразидон по сравнению с 1,8 % у пациентов, получавших плацебо. А частота возникновения акатизии у пациентов, получавших препарат Латуда®, составила 8,9% по сравнению с 1,8% у пациентов, получавших плацебо. Биполярная депрессия Монотерапия Взрослые В краткосрочных плацебо-контролируемых исследованиях биполярной депрессии у пациентов, получавших препарат Латуда® в виде монотерапии, частота развития НЛР, связанных с ЭПС, исключая акатизию и беспокойство, составила 6,9% по сравнению с 2,4% у пациентов, получавших плацебо. Частота развития акатизии у пациентов, получавших препарат Латуда®, составила 9,4% по сравнению с 2,4% у пациентов, получавших плацебо.

  Дети (от 10 до 17 лет) В 6-недельном плацебо-контролируемом исследовании в группе детей в возрасте от 10 до 17 лет с депрессией при биполярном расстройстве I типа частота ЭПС, исключая акатизию, была сопоставимой у пациентов, получавших препарат Латуда® от 20 до 80 мг в день (3,4%) по сравнению с плацебо (3,5%). А частота возникновения акатизии составила 2,9% у пациентов, получавших препарат Латуда®, по сравнению с 3,5% у пациентов, получавших плацебо. Дополнительная терапия с препаратами лития или вальпроевой кислоты Взрослые В краткосрочных плацебо-контролируемых исследованиях препарата Латуда® в качестве дополнительной терапии биполярной депрессии у пациентов, получавших препараты лития и вальпроевой кислоты, частота НЛР, связанных с ЭПС, исключая акатизию и беспокойство, составила 13,9% по сравнению с 8,7% у пациентов, получавших плацебо. Частота развития акатизии у пациентов, получавших препарат Латуда®, составила 10,8% по сравнению с 4,8% у пациентов, получавших плацебо. Дистония Симптомы дистонии, длительные патологические сокращения групп мышц, могут наблюдаться у предрасположенных пациентов в течение первых нескольких дней лечения. Симптомы дистонии включают спазм мышц шеи, иногда развивается чувство сжимания горла, затруднение глотания, затруднение дыхания и/или протрузия языка. Хотя эти симптомы могут появляться при применении препарата в низких дозах, они наблюдаются чаще и с большей степенью тяжести при применении антипсихотических лекарственных препаратов первого поколения в высоких дозах. Повышен риск развития острой дистонии у мужчин и у пациентов более молодого возраста. Шизофрения Взрослые По данным краткосрочного плацебо-контролируемого исследования у взрослых пациентов с шизофренией дистония наблюдалась у 4,2% пациентов, получавших препарат Латуда® (0,0% - 20 мг, 3,5% - 40 мг, 4,5% - 80 мг, 6,5% - 120 мг и 2,5% - 160 мг), по сравнению с 0,8% пациентов, получавших плацебо. Семь пациентов (0,5%, 7/1508) прекратили клинические испытания из-за возникновения дистонии, четверо получали препарат Латуда® 80 мг в день, и трое получали препарат Латуда® 120 мг в день. Подростки В краткосрочном плацебо-контролируемом исследовании среди подростков с шизофренией дистония наблюдалась у 1% пациентов, получавших препарат Латуда® (1% Латуда® 40 мг и 1% Латуда® 80 мг), по сравнению с 0% у пациентов, получавших плацебо. Ни один пациент не прекратил участие в клиническом исследовании по причине возникновения дистонии. Биполярная депрессия Монотерапия Взрослые В краткосрочном плацебо-контролируемом исследовании монотерапии у взрослых пациентов с биполярной депрессией в условиях гибкого выбора суточной дозы дистония наблюдалась у 0,9% пациентов, получавших препарат Латуда® (0,0% и 1,8% для препарата Латуда® в дозе от 20 до 60 мг в день и препарата Латуда® в дозе от 80 до 120 мг в день, соответственно), по сравнению с 0,0% у пациентов, получавших плацебо. Ни один

пациент не прекратил участие в клиническом исследовании по причине возникновения дистонии. Дети (от 10 до 17 лет) В 6-недельном плацебо-контролируемом исследовании среди детей и подростков в возрасте от 10 до 17 лет с биполярной депрессией дистония наблюдалась у 0,6% пациентов, получавших препарат Латуда®, по сравнению с 1,2% пациентов, получавших плацебо. Ни один пациент не прекратил клиническое исследование из-за возникновения дистонии. Дополнительная терапия с препаратами лития или вальпроевой кислоты В краткосрочном плацебо-контролируемом исследовании монотерапии у взрослых пациентов с биполярной депрессией в условиях гибкого выбора суточной дозы дистония наблюдалась у 1,1% пациентов, получавших препарат Латуда® (от 20 до 120 мг), в сравнении с 0,6% у пациентов, получавших плацебо. Ни один пациент не прекратил клиническое исследование из-за дистонических явлений. Венозная тромбоэмболия При применении антипсихотических препаратов зарегистрированы случаи венозной тромбоэмболии, в том числе, тромбоэмболии легочной артерии и тромбоза глубоких вен. Частота развития венозных тромбоэмболий неизвестна.   Если любые из указанных в инструкции побочных эффектов усугубляются, или Вы заметили любые другие побочные эффекты, не указанные в инструкции, сообщите об этом врачу.

Передозировка

Лечение Специфического антидота для луразидона не существует, следовательно, в случае передозировки необходимо проводить соответствующую симптоматическую терапию. Надлежащее наблюдение за состоянием пациента и основными физиологическими функциями необходимо продолжать до их восстановления. Необходимо немедленно начать мониторирование сердечно-сосудистой деятельности, включая непрерывную регистрацию ЭКГ с целью выявления возможных аритмий. При необходимости применения антиаритмической терапии следует учитывать, что такие препараты, как дизопирамид, прокаинамид и хинидин, потенциально могут увеличивать интервал QT у пациентов с острой передозировкой луразидона. Альфа-блокирующее действие бретилия может суммироваться с аналогичным действием луразидона и приводить к гипотензии. Гипотензию и сосудистый коллапс купируют при помощи соответствующей терапии. Препараты, стимулирующие бета-адренорецепторы, могут усугублять гипотонию в условиях индуцированной луразидоном блокады альфа-адренорецепторов, поэтому не следует применять адреналин, допамин и другие симпатомиметики, стимулирующие бета-адренорецепторы, в случае передозировки луразидона. При возникновении тяжелых экстрапирамидных симптомов следует вводить антихолинергические препараты.   В определенных ситуациях показано промывание желудка (после интубации, если пациент находится в бессознательном состоянии), введение активированного угля и слабительных средств. Возможное снижение болевой чувствительности, судороги или дистония мышц головы и шеи вследствие передозировки могут создать риск аспирации при возникновении рвоты.

Взаимодействие с другими препаратами

Фармакодинамическое взаимодействие Так как Латуда® действует преимущественно на ЦНС, необходимо соблюдать осторожность при применении препарата в комбинации с другими препаратами центрального действия и с алкоголем. Следует соблюдать осторожность при одновременном применении препарата Латуда® с препаратами, удлиняющими интервал QT, такими, как антиаритмические препараты класса IA (например, хинидин, дизопирамид) и класса III (например, амиодарон, соталол), некоторыми антигистаминными препаратами, некоторыми другими антипсихотическими препаратами и некоторыми противомалярийными препаратами (например, мефлохином). Препарат Латуда® следует применять с осторожностью при одновременном применении с другими серотонинергическими средствами, такими как бупренорфин/опиоиды, ингибиторы МАО, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС), ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (СИОЗСН) или трициклические

антидепрессанты, поскольку повышается риск развития серотонинового синдрома, потенциально опасного для жизни состояния (см. раздел «Особые указания»). Фармакокинетическое взаимодействие Одновременное применение луразидона и грейпфрутового сока не изучалось. Грейпфрутовый сок ингибирует изофермент CYP3A4 и может повышать концентрацию луразидона в крови. Следует избегать употребления грейпфрутового сока во время лечения луразидоном. Способность других препаратов влиять на препарат Латуда® Фармакодинамический эффект луразидона и его активного метаболита ID 14283 опосредован взаимодействием с дофаминовыми и серотониновыми рецепторами. Луразидон и его активный метаболит ID 14283 метаболизируются, главным образом, с участием изофермента CYP3A4. Ингибиторы изофермента CYP3A4 Противопоказано применение луразидона с сильными ингибиторами изофермента CYP3A4 (например, боцепревиром, кларитромицином, кобицистатом, индинавиром, итраконазолом, кетоконазолом, нефазодоном, нелфинавиром, позаконазолом, ритонавиром, саквинавиром, телапревиром, телитромицином, вориконазолом) (см. раздел «Противопоказания»). Одновременное применение луразидона с сильным ингибитором изофермента CYP3A4, кетоконазолом, приводит к 9– и 6–кратному увеличению воздействия луразидона и его активного метаболита ID-14283, соответственно. Одновременное применение луразидона и позаконазола (сильного ингибитора изофермента CYP3A4) приводило к увеличению экспозиции луразидона примерно в 4-5 раз. Устойчивый эффект позаконазола на экспозицию луразидона наблюдался в течение 2-3 недель после прекращения одновременного приема позаконазола. Одновременное применение луразидона с умеренными ингибиторами изофермента CYP3A4 (например, дилтиаземом, эритромицином, флуконазолом, верапамилом) может увеличивать экспозицию луразидона. Предполагается, что, при одновременном применении, умеренные ингибиторы изофермента CYP3A4 приводят к 2–5 кратному увеличению экспозиции субстратов изофермента CYP3A4. Одновременное применение луразидона с дилтиаземом (лекарственной формы с замедленным высвобождением), умеренным ингибитором изофермента CYP3A4, приводит к увеличению экспозиции луразидона и ID 14283 в 2,2 и 2,4 раза, соответственно (см. раздел «Способ применения и дозы»). Назначение дилтиазема в лекарственной форме с быстрым высвобождением может привести к более выраженному повышению экспозиции луразидона. Индукторы изофермента CYP3A4 Противопоказано одновременное применение луразидона с сильными индукторами изофермента CYP3A4 (например, карбамазепином, фенобарбиталом, фенитоином, рифампицином, зверобоем продырявленным, см. раздел «Противопоказания»). Одновременное применение луразидона с сильным индуктором изофермента CYP3A4, рифампицином, приводит к 6-кратному снижению экспозиции луразидона.

  Применение луразидона в комбинации со слабыми (например, армодафинилом, ампренавиром, апрепитантом, преднизолоном, руфинамидом) или умеренными (например, бозентаном, эфавирензом, этравирином, модафинилом, нафциллином) индукторами изофермента CYP3A4, предположительно, может привести менее чем к 2–кратному уменьшению экспозиции луразидона, во время применения и в течение до двух недель после прекращения приёма индукторов изофермента CYP3A4. При совместном применении со слабыми и умеренными индукторами изофермента CYP3A4 необходимо тщательно контролировать эффективность луразидона и корректировать дозу в случае необходимости. Литий При совместном применении с препаратами лития необходимости в коррекции дозы луразидона нет. Вальпроевая кислота При совместном применении с препаратами вальпроевой кислоты необходимости в коррекции дозы луразидона нет. Исследований, направленных на изучение межлекарственных взаимодействий вальпроатов и препарата Латуда®, не проводилось. На основании фармакокинетических данных, полученных в исследованиях биполярной депрессии, концентрация вальпроевой кислоты не влияла на концентрацию луразидона, и наоборот. Транспортеры Луразидон является субстратом P–гликопротеина и BCRP (белка резистентности рака молочной железы) in vitro, но значимость данного свойства in vivo не установлена. Одновременное применение луразидона с ингибиторами P–гликопротеина и BCRP может увеличивать экспозицию луразидона.   Способность луразидона влиять на другие препараты Одновременный прием луразидона с мидазоламом, чувствительным субстратом изофермента CYP3A4, приводит к повышению экспозиции мидазолама менее чем в 1,5 раза. Рекомендуется надлежащее наблюдение при совместном применении луразидона и субстратов изофермента CYP3A4 с известным узким терапевтическим диапазоном (например, астемизола, терфенадина, цизаприда, пимозида, хинидина, бепридила или алкалоидов спорыньи [эрготамина, дигидроэрготамина]). Можно применять луразидон в комбинации с дигоксином (субстратом P–гликопротеина), так как при одновременном их применении экспозиция дигоксина не увеличивалась, и только незначительно увеличивалась Cmax (в 1,3 раза). Луразидон in vitro является ингибитором эффлюксного транспортера P–гликопротеина, поэтому нельзя исключить клиническую значимость ингибирования P–гликопротеина в кишечнике. Одновременное применение субстрата P–гликопротеина дабигатрана этексилата может привести к повышению концентрации дабигатрана в крови. Луразидон in vitro является ингибитором эффлюксного транспортера BCRP, поэтому нельзя исключить клиническую значимость ингибирования BCRP в кишечнике. Одновременное применение луразидона с субстратами BCRP может привести к увеличению концентрации этих субстратов в крови.

Одновременное применение луразидона с препаратами лития показало, что литий не оказывает клинически значимого влияния на фармакокинетику луразидона. Таким образом, не требуется коррекции дозы луразидона при применении в комбинации с препаратами лития. Луразидон не влияет на концентрацию лития. Не требуется коррекции дозы препаратов вальпроевой кислоты при совместном применении с луразидоном. По данным исследований лекарственного взаимодействия совместное применение луразидона и комбинированных пероральных контрацептивов, включая норгестим и этинилэстрадиол, не привело к клинически и статистически значимому эффекту луразидона на фармакокинетику контрацептивов или на концентрацию глобулина, связывающего половые гормоны. Следовательно, луразидон можно применять в комбинации с пероральными контрацептивами.

Особые указания

При лечении антипсихотическими препаратами улучшение клинического состояния пациента следует ожидать в сроки от нескольких дней до нескольких недель. Необходим надлежащий контроль за состоянием пациента в течение этого периода. Суицидальные намерения Склонность к суицидальным мыслям и попыткам характерна для пациентов с психозом. Имеются сообщения о подобных случаях в начале терапии или при замене антипсихотического препарата. Поэтому лекарственная антипсихотическая терапия должна проводиться под тщательным медицинским наблюдением. Болезнь Паркинсона Следует соблюдать осторожность при применении антипсихотических препаратов у пациентов с болезнью Паркинсона, т. к. у данной группы пациентов повышена чувствительность к антипсихотическим препаратам, и повышен риск обострения симптомов паркинсонизма. Препарат Латуда® можно применять у пациентов с болезнью Паркинсона только в тех случаях, когда потенциальная польза превышает возможный риск для пациента. Экстрапирамидные симптомы (ЭПС) Препараты, обладающие свойствами антагонистов дофаминовых рецепторов, могут вызывать нежелательные экстрапирамидные расстройства, включая ригидность, тремор, маскоподобное лицо, дистонию, слюнотечение, нарушение осанки и походки. По данным плацебо-контролируемых КИ у взрослых пациентов с шизофренией прием луразидона сопровождался увеличением частоты развития экстрапирамидных симптомов по сравнению с плацебо. Поздняя дискинезия Препараты со свойствами антагонистов дофаминовых рецепторов могут вызывать позднюю дискинезию, которая характеризуется ритмичными непроизвольными движениями, особенно языка и/или лица. При появлении симптомов поздней дискинезии следует принять решение о целесообразности отмены всех антипсихотических препаратов, в том числе, луразидона. Сердечно-сосудистые заболевания/удлинение интервала QT Следует

соблюдать осторожность при назначении луразидона пациентам с диагностированными сердечно-сосудистыми заболеваниями или удлиненным интервалом QT у ближайших родственников, гипокалиемией, а также при одновременном применении с другими лекарственными препаратами, удлиняющими интервал QT. Падения Препарат Латуда® может вызывать развитие сонливости, ортостатической гипотензии, двигательной и сенсорной нестабильности, которые могут привести к падению, и, как следствие, переломам или другим травмам. У пациентов с заболеваниями, состояниями или лекарственной терапией, которые могут усугубить эти НЛР, перед началом антипсихотической терапии следует провести оценку риска падения, и, повторно, у пациентов, длительно получающих нейролептики. Судороги Следует соблюдать осторожность при назначении луразидона пациентам с судорогами в анамнезе или при других состояниях, которые потенциально снижают порог судорожной активности. Злокачественный нейролептический синдром Сообщалось о случаях развития злокачественного нейролептического синдрома, характеризующегося гипертермией, мышечной ригидностью, нестабильностью автономных функций, нарушением сознания и повышением активности креатинфосфокиназы в крови при применении антипсихотических препаратов, в том числе луразидона. Кроме того, возможно развитие миоглобинурии (рабдомиолиза) и острой почечной недостаточности. В таких случаях необходимо отменить все антипсихотические препараты, включая луразидон.   Обострение мании/гипомании Лечение антидепрессантами может увеличивать риск развития маниакального или гипоманиакального эпизода, особенно у пациентов с биполярным расстройством. Следует наблюдать за возможным развитием у пациентов таких эпизодов. Маниакальное или гипоманиакальное состояние у пациентов, получавших препарат Латуда® в исследованиях монотерапии и дополнительной терапии (с препаратами лития или вальпроевой кислоты) биполярной депрессии, развилось менее чем у 1% участников в группе Латуда® и плацебо. Пожилые пациенты с деменцией У пожилых пациентов с деменцией применение луразидона не изучалось. Показатель общей смертности По данным мета-анализа 17 контролируемых КИ у пожилых пациентов с деменцией при лечении другими атипичными антипсихотическими препаратами, включая рисперидон, арипипразол, оланзапин и кветиапин, отмечали повышение показателя общей смертности по сравнению с плацебо. Цереброваскулярные нарушения По данным рандомизированных плацебо-контролируемых КИ у пациентов с деменцией при лечении атипичными антипсихотическими препаратами, включая рисперидон, арипипразол и оланзапин, наблюдалось приблизительно 3-х кратное увеличение риска цереброваскулярных нежелательных реакций, механизм которого неизвестен. Нельзя исключить повышение риска цереброваскулярных нарушений и для других антипсихотических препаратов или других групп пациентов. Луразидон следует

применять с осторожностью у пожилых пациентов с деменцией, имеющих факторы риска инсульта. Венозная тромбоэмболия При применении антипсихотических препаратов были отмечены случаи венозной тромбоэмболии. Поскольку пациенты, принимающие антипсихотические препараты, часто имеют риск развития венозной тромбоэмболии, следует выявить все возможные факторы риска венозных тромбоэмболических осложнений до и во время лечения луразидоном, и предпринять профилактические меры. Гиперпролактинемия Луразидон увеличивает концентрацию пролактина, так как является антагонистом D2-дофаминовых рецепторов. Увеличение массы тела При приеме атипичных антипсихотических препаратов наблюдалось увеличение массы тела. Рекомендуется контролировать массу тела. Гипергликемия По данным КИ применение луразидона в редких случаях сопровождалось развитием нежелательных реакций, связанных с изменением концентрации глюкозы, например, гипергликемии. Рекомендуется надлежащий клинический контроль при лечении луразидоном пациентов с сахарным диабетом и факторами риска развития сахарного диабета. Ортостатическая гипотензия/обморок Возможно развитие ортостатической гипотензии из-за наличия у луразидона свойств антагониста α1-адренорецепторов. Рекомендуется надлежащее наблюдение за симптомами ортостатической гипотензии у пациентов с риском снижения артериального давления. Почечная недостаточность Рекомендуется коррекция дозы луразидона у пациентов со средней, тяжелой и терминальной почечной недостаточностью. Нет данных по применению луразидона у пациентов с терминальной почечной недостаточностью, поэтому луразидон можно применять только в тех случаях, когда потенциальная польза превышает возможный риск. Лечение луразидоном пациентов с терминальной почечной недостаточностью необходимо проводить под надлежащим контролем состояния пациента. Печёночная недостаточность Рекомендуется коррекция дозы луразидона у пациентов с печёночной недостаточностью средней и тяжелой степени (класс B и C по классификации Чайлд-Пью, см. разделы «Способ применения и дозы» и «Фармакокинетика»). Обязателен надлежащий контроль за состоянием пациента при применении луразидона у пациентов с печёночной недостаточностью тяжелой степени. Взаимодействие с грейпфрутовым соком Следует избегать употребления грейпфрутового сока при лечении луразидоном (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»). Серотониновый синдром Одновременное применение препарата Латуда® и других серотонинергических средств, таких как бупренорфин/опиоиды, ингибиторы МАО, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС), ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (СИОЗСН) или трициклические антидепрессанты, может привести к серотониновому синдрому, потенциально опасному для жизни состоянию (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»). Если сопутствующее лечение другими

серотонинергическими препаратами клинически оправдано, рекомендуется тщательное наблюдение за пациентом, особенно во время начала лечения и увеличения дозы. Симптомы серотонинового синдрома могут включать изменения психического статуса, вегетативную нестабильность, нервно-мышечные нарушения и /или желудочно-кишечные симптомы. При подозрении на серотониновый синдром следует рассмотреть вопрос о снижении дозы или прекращении терапии в зависимости от тяжести симптомов. Остатки неиспользованного препарата должны быть утилизированы в соответствии с локальными требованиями. Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами Луразидон оказывает незначительное влияние на способность управлять транспортом и работать с механизмами. Пациентов необходимо предупредить об опасности работы с механизмами и управления транспортными средствами, включая велосипед, в тех случаях, когда нет убедительных доказательств отсутствия побочных реакций у каждого конкретного пациента (см. раздел «Побочное действие»)

Срок хранения после открытия

5 лет. Не использовать после истечения срока годности, указанного на упаковке.