

**ЗАТВЕРДЖЕНО**  
**Наказ Міністерства охорони**  
**здоров'я України**  
**27.03.2025 № 550**  
**Реєстраційне посвідчення**  
**№ UA/20800/01/01**  
**№ UA/20800/01/02**  
**№ UA/20800/01/03**

**ІНСТРУКЦІЯ**  
**для медичного застосування лікарського засобу**

**ЛУРАНІЯ®**  
**(LURANIA)**

**Склад:**

*діюча речовина:* луразидон;

1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить 20 мг луразидону гідрохлориду, що еквівалентно 18,62 мг луразидону, або 40 мг луразидону гідрохлориду, що еквівалентно 37,24 мг луразидону, або 80 мг луразидону гідрохлориду, що еквівалентно 74,49 мг луразидону;

*допоміжні речовини:*

внутрішньогранулярні: целюлоза мікрокристалічна 101 (E 460), маніт (E 421), гіпромелоза 2910 низької в'язкості типу E (E 464), натрію кроскармелоза (E 468);

зовнішньогранулярні: целюлоза мікрокристалічна 102 (E 460), натрію кроскармелоза (E 468), магнію стеарат (E 572);

плівкова оболонка таблеток по 18,5 мг, 37 мг: гіпромелоза 2910 (E 464), титану діоксид (E 171), поліетиленгліколь MW 8000 (E 1521);

плівкова оболонка таблеток по 74 мг: гіпромелоза 2910 (E 464), титану діоксид (E 171), макрогол MW 8000 (E 1521), заліза оксид жовтий (E 172), FD&C blue № 2/індигокармін алюмінієвий блискучий (E 132).

**Лікарська форма.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

*Основні фізико-хімічні властивості:*

18,5 мг: круглі таблетки, вкриті плівковою оболонкою, білого або майже білого кольору, з тисненням «LL» з одного боку, гладкі з іншого боку, діаметром 6,1 мм;

37 мг: круглі таблетки, вкриті плівковою оболонкою, білого або майже білого кольору, з тисненням «LI» з одного боку, гладкі з іншого боку, діаметром 8,1 мм;

74 мг: овальні таблетки, вкриті плівковою оболонкою, від блідо-зеленого до зеленого кольору, з тисненням «LN» з одного боку, гладкі з іншого боку, розміром 12,1×7,1 мм.

**Фармакотерапевтична група.** Антипсихотичні засоби. Похідні індолу. Луразидон.

Код АТХ N05AE05.

**Фармакологічні властивості**

*Фармакодинаміка*

**Механізм дії.** Луразидон — селективний блокатор дофамінових та моноамінових ефектів. Луразидон міцно зв'язується з дофамінергічними D2- та серотонінергічними 5-HT<sub>2A</sub> і 5-HT<sub>7</sub>-рецепторами з високою афінністю зв'язування 0,994, 0,47 і 0,495 нМ відповідно. Він також блокує α<sub>2c</sub>-адренергічні рецептори та α<sub>2a</sub>-адренергічні рецептори зі спорідненістю зв'язування 10,8 та 40,7 нМ відповідно. Луразидон також виявляє частковий агонізм до рецептора 5HT-1A зі спорідненістю зв'язування 6,38 нМ. Луразидон не зв'язується з гістамінергічними або мускариновими рецепторами.

Механізм дії мінорного активного метаболіту луразидону ID-14283 подібний до механізму дії луразидону.

Дози луразидону в діапазоні від 9 до 74 мг, що застосовували здоровим суб'єктам, спричиняли дозозалежне зниження зв'язування 11С-раклоприду, ліганду D2/D3-рецепторів, у хвостатому тілі, лушпині та вентральному смугастому тілі, що було виявлено за допомогою позитронно-емісійної томографії.

#### Фармакодинамічні ефекти

В основних клінічних дослідженнях ефективності луразидон застосовували у дозах 37–148 мг.

#### Клінічна ефективність

Ефективність луразидону в лікуванні шизофренії була продемонстрована в п'яти багатоцентрових, плацебоконтрольованих, подвійно сліпих, 6-тижневих дослідженнях за участю суб'єктів, які відповідали критеріям шизофренії Діагностичного і статистичного посібника з психічних розладів, четвертого видання (DSM-IV). Дози луразидону, які варіювалися в п'яти дослідженнях, становили від 37 до 148 мг луразидону один раз на добу. У короткострокових дослідженнях первинна кінцева точка ефективності була визначена як середня зміна від вихідного рівня до 6-го тижня в загальних балах за Шкалою позитивних і негативних синдромів (PANSS) — валідованим багатопунктовим опитувальником, що складався з п'яти факторів для оцінки позитивних симптомів, негативних симптомів, дезорганізованого мислення, неконтрольованої ворожості/збудження та тривоги/депресії. Луразидон проявив вищу ефективність порівняно з плацебо в дослідженнях 3 фази (див. таблицю 1). Луразидон продемонстрував значний відрив від плацебо вже на 4-й день. Крім того, луразидон перевершував плацебо за попередньо визначеною вторинною кінцевою точкою — шкалою глобального клінічного враження для оцінки тяжкості захворювання (CGI-S). Ефективність також була підтверджена у вторинному аналізі відповіді на лікування (визначеному як  $\geq 30$  % зниження від вихідного рівня за загальним балом PANSS).

Дослідження шизофренії у дорослих: загальна оцінка за шкалою позитивних та негативних синдромів шизофренії (PANSS) — зміна від початкового рівня до 6-го тижня — метод MMRM для досліджень D1050229, D1050231 та D1050233: аналіз набору наміру лікування

Таблиця 1

Статистика дослідження	Плацебо	Доза луразидону (b)				Активний контроль (a)
		37 мг	74 мг	111 мг	148 мг	
Дослідження D1050229	N = 124	N = 121	N = 118	N = 123	--	--
Початкове середнє значення (СВ — стандартне відхилення)	96,8 (11,1)	96,5 (11,6)	96,0 (10,8)	96,0 (9,7)	--	--
Середня зміна, розрахована МНК [метод найменших квадратів] (СП — стандартна похибка)	-17,0 (1,8)	-19,2 (1,7)	-23,4 (1,8)	-20,5 (1,8)	--	--
Різниця в лікуванні порівняно з плацебо						
Оцінка (СП)	--	-2,1 (2,5)	-6,4 (2,5)	-3,5 (2,5)	--	--
p-значення	--	0,591	0,034	0,391	--	--
Дослідження D1050231	N = 114	N = 118	--	N = 118	--	N = 121
Початкове середнє значення (СВ)	95,8 (10,8)	96,6 (10,7)	--	97,9 (11,3)	--	96,3 (12,2)
Середня зміна, розрахована МНК (СП)	-16,0 (2,1)	-25,7 (2,0)	--	-23,6 (2,1)	--	-28,7 (1,9)
Різниця в лікуванні порівняно з плацебо						
Оцінка (СП)	--	-9,7 (2,9)	--	-7,5 (3,0)	--	-12,6 (2,8)
p-значення	--	0,002	--	0,022	--	<0,001
Дослідження D1050233	N = 120	--	N = 125	--	N = 121	N = 116

Початкове значення (СВ)	середнє	96,6 (10,2)	--	97,7 (9,7)	--	97,9 (11,8)	97,7 (10,2)
Середня розрахована МНК (СП)	зміна,	-10,3 (1,8)	--	-22,2 (1,8)	--	-26,5 (1,8)	-27,8 (1,8)
Різниця в лікуванні порівняно з плацебо							
Оцінка (СП)		--	--	-11,9 (2,6)	--	-16,2 (2,5)	-17,5 (2,6)
р-значення		--	--	<0,001	--	<0,001	<0,001

(а) Оланзапін 15 мг у дослідженні D1050231, кветіапін пролонгованої дії 600 мг у дослідженні D1050233. N — кількість суб'єктів на модельну оцінку.

(б) р-значення для луразидону порівняно з плацебо були скориговані для множинних порівнянь. р-значення для оланзапіну та кветіапіну пролонгованої дії порівняно з плацебо не були скориговані.

У короткострокових дослідженнях не спостерігалось послідовної кореляції «доза — відповідь».

Довготривале підтримання ефективності луразидону (від 37 до 148 мг луразидону один раз на добу) було продемонстровано у 12-місячному дослідженні нонінферіорності з кветіапіном пролонгованої дії (від 200 до 800 мг один раз на добу). Луразидон не поступався кветіапіну пролонгованої дії за часом до рецидиву шизофренії. При застосуванні луразидону виявили невелике збільшення маси тіла та індексу маси тіла від початкового рівня до 12-го місяця (середнє значення (СВ): 0,73 (3,36) кг та 0,28 (1,17) кг/м<sup>2</sup> відповідно) порівняно із застосуванням кветіапіну пролонгованого вивільнення (1,23 (4,56) кг та 0,45 (1,63) кг/м<sup>2</sup> відповідно). Загалом, луразидон мав незначний вплив на вагу та інші метаболічні параметри, зокрема на рівень загального холестерину, тригліцеридів та глюкози.

У довготривалому дослідженні безпеки клінічно стабільні пацієнти отримували лікування із застосуванням 37–111 мг луразидону або 2–6 мг рисперидону. У цьому дослідженні частота рецидивів протягом 12-місячного періоду становила 20 % при застосуванні луразидону і 16 % при застосуванні рисперидону. Ця різниця наближалася до статистичної значущості, але не досягла її.

У довготривалому дослідженні, призначеному для оцінки збереження ефекту, луразидон виявився ефективнішим за плацебо у підтримці контролю над симптомами та відтермінуванні рецидиву шизофренії. Після лікування гострого епізоду та стабілізації стану протягом щонайменше 12 тижнів луразидоном пацієнтів рандомізували подвійно сліпим методом для продовження прийому луразидону або плацебо, доки у них не виникне рецидив симптомів шизофренії. Первинний аналіз тривалості періоду до розвитку рецидиву проводили за допомогою цензурування даних пацієнтів, які завершили дослідження до настання рецидиву. Відзначено достовірно більшу тривалість безрецидивного періоду у пацієнтів, які отримували луразидон, порівняно з пацієнтами у групі плацебо (р=0,039). Оцінка ймовірності рецидиву на 28-му тижні за методом Каплана-Мейера становила 42,2 % у групі луразидону та 51,2 % у групі плацебо. Імовірність припинення лікування з будь-якої причини на 28-му тижні становила 58,2 % при застосуванні луразидону і 69,9 % при застосуванні плацебо (р = 0,072).

#### Дитяча популяція

*Шизофренія.* Ефективність луразидону була встановлена у 6-тижневому, рандомізованому, подвійно сліпому, плацебоконтрольованому дослідженні за участю підлітків (від 13 до 17 років), які відповідали критеріям шизофренії за DSM-IV-TR (N = 326). Пацієнти були рандомізовані для отримання однієї з двох фіксованих доз луразидону (37 або 74 мг/добу) або плацебо.

Первинним інструментом для оцінки психіатричних ознак та симптомів була шкала PANSS. Основним вторинним інструментом була шкала CGI-S.

В обох групах доз луразидон перевершував плацебо за зниженням балів за шкалами PANSS та CGI-S на 6-му тижні. Загалом доза 74 мг/добу не забезпечувала додаткової користі порівняно з дозою 37 мг/добу.

Первинні результати ефективності наведені в таблиці 2.

Первинні результати ефективності (загальний бал PANSS) — зміна від вихідного рівня до 6-го тижня — метод MMRM для дослідження шизофренії у підлітків D1050301: аналіз набору наміру лікування

Таблиця 2

Статистика дослідження	Плацебо	Доза луразидону (а)	
		37 мг	74 мг
Дослідження D1050301	N = 112	N = 108	N = 106
Початкове середнє значення (СВ)	92,8 (11,08)	94,5 (10,97)	94,0 (11,12)
Середня зміна, розрахована МНК (СП)	-10,5 (1,59)	-18,6 (1,59)	-18,3 (1,60)
Різниця у порівнянні з плацебо			
Оцінка (СП)	--	-8,0 (2,21)	-7,7 (2,22)
p-значення	--	0,0006	0,0008

N — кількість суб'єктів на одну модельну оцінку.

(а) p-значення для луразидону порівняно з плацебо були скориговані для множинних порівнянь.

Покращення показників за шкалою CGI-S на 6-му тижні суттєво відрізнялося від плацебо як у групі лікування луразидоном 74 мг/добу ( $-0,42 \pm 0,130$ , скоригований  $p = 0,0015$ ), так і в групі лікування луразидоном 37 мг/добу ( $-0,47 \pm 0,130$ , скоригований  $p = 0,0008$ ).

104-тижневе розширене дослідження (дослідження D1050302) було розроблене для оцінки довгострокової безпеки, переносимості та ефективності луразидону з гнучким дозуванням (18,5, 37, 55,5 або 74 мг/добу) у педіатричних пацієнтів, які завершили 6-тижневий період лікування в трьох попередніх дослідженнях за різними показаннями. Далі представлені лише результати щодо 271 пацієнта з шизофренією, які були включені в дослідження D1050301. З них 186 осіб (68,6 %) завершили лікування протягом 52 тижнів, а 156 (57,6 %) — протягом 104 тижнів гнучкого дозування луразидону в дозі від 18,5 до 74 мг/добу.

В учасників, які продовжили лікування з D1050301, середній показник (95 % ДІ [довірчий інтервал]) за шкалою PANSS від базового рівня подвійно сліпого дослідження становив -26,5 (-28,5, -24,5) на 28-му тижні за методом LOCF, -28,2 (-30,2, -26,2) на 52-му тижні за методом LOCF та -29,5 (-31,8, -27,3) на 104-му тижні за методом LOCF / у кінцевій точці після відкритого лікування (ВЛ), і середня зміна (95 % ДІ) від вихідного базового рівня ВЛ становила -9,2 (-11,1, -7,2) на 28-му тижні за методом LOCF, -10,8 (-13,0, -8,7) на 52-му тижні за методом LOCF і -12,2 (-14,5, -9,8) у кінцевій точці 104-го тижня за методом LOCF/ після ВЛ.

*Біполярна депресія.* Короткострокова ефективність луразидону вивчалася у 6-тижневому багатоцентровому, рандомізованому, подвійно сліпому, плацебоконтрольованому дослідженні за участю дітей та підлітків (10–17 років), які відповідали критеріям Діагностичного і статистичного посібника з психічних розладів, п'яте видання (DSM-V) щодо великого депресивного епізоду, пов'язаного з біполярним розладом I ступеня, зі швидкою циклічністю або без неї, і без психотичних ознак (N = 350). Пацієнти були рандомізовані для прийому луразидону з гнучким дозуванням 18–74 мг один раз на добу або плацебо.

Первинна кінцева точка ефективності була визначена як середня зміна від вихідного рівня до 6-го тижня в загальному балі за переглянутою шкалою оцінки дитячої депресії (CDRS-R). Ключовою вторинною кінцевою точкою була оцінка депресії за шкалою клінічного глобального враження — біполярна версія, тяжкість захворювання (CGI-BP-S). Статистично значущі відмінності на користь луразидону порівняно з плацебо були продемонстровані для цих кінцевих точок у всій досліджуваній популяції, починаючи з 2-го тижня, і зберігалися під час кожного візиту до кінця дослідження. Однак первинна та ключова вторинна кінцеві точки ефективності не були досягнуті у пацієнтів молодшого віку (до 15 років). Плацебоскоригована середня зміна, розрахована МНК (95 % ДІ), від вихідного рівня до тижня 6 за шкалою CDRS-R у групі луразидону становила -1,8 (-5,6; 2,0) у пацієнтів віком від 10 до 14 років та -8,6 (-12,4; -4,8) у пацієнтів віком від 15 до 17 років (див. таблицю 3).

Профіль безпеки луразидону у дітей, включених у це короткострокове дослідження, загалом відповідає тому, що спостерігався при лікуванні за затвердженими показаннями у дорослих,

однак у пацієнтів дитячого віку спостерігалися відмінності у частоті найпоширеніших побічних реакцій: нудота (дуже часто), діарея (часто) та зниження апетиту (часто), порівняно з дорослими (часто, невідомо та нечасто відповідно).

Дослідження біполярної депресії в педіатричній популяції: Шкала оцінки депресії у дітей, переглянута (CDRS-R), загальна оцінка та клінічна глобальна оцінка тяжкості захворювання за біполярною версією (CGI-BP-S) оцінка депресії (депресія) — зміни від вихідного рівня до 6-го тижня — метод MMRM для дослідження D1050326: аналіз набору наміру лікування

Таблиця 3

Параметри	Статистика дослідження	Плацебо	Доза луразидону 18,5–74 мг (а) (б)
Первинна кінцева точка: загальний бал CDRS-R		N = 170	N = 173
	Початкове середнє значення (СВ)	58,6 (8,26)	59,2 (8,24)
	Середня зміна, розрахована МНК (СП)	-15,3 (1,08)	-21,0 (1,06)
	Різниця в лікуванні порівняно з плацебо		
	Оцінка (СП; 95 % ДІ)	--	-5,7 (1,39; від -8,4 до -3,0)
	р-значення	--	< 0,0001
Ключова вторинна кінцева точка: оцінка депресії за шкалою CGI-BP-S		N = 170	N = 173
	Початкове середнє значення (СВ)	4,5	4,6
	Середня зміна, розрахована МНК (СП)	-1,05 (0,087)	-1,49 (0,085)
	Різниця в лікуванні порівняно з плацебо		
	Оцінка (СП; 95 % ДІ)	--	-0,44 (0,112; від -0,66 до -0,22)
	р-значення	--	< 0,0001

N — кількість досліджуваних.

(а) р-значення для луразидону порівняно з плацебо були скориговані для множинних порівнянь.

(б) Дози луразидону 18,5, 37, 55,5, 74 мг еквівалентні 20, 40, 60 та 80 мг луразидону гідрохлориду.

### Фармакокінетика

**Всмоктування.** Луразидон досягає пікових концентрацій у сироватці крові через 1–3 години.

У дослідженні впливу їжі середні значення  $C_{max}$  та AUC луразидону збільшувалися приблизно у 2–3 рази та у 1,5–2 рази відповідно при застосуванні з їжею порівняно з рівнями, що спостерігалися натщесерце.

**Розподіл.** Після прийому 37 мг луразидону середній приблизний об'єм розподілу становив 6000 л. Луразидон значною мірою (~99 %) зв'язується з білками сироватки крові.

**Біотрансформація.** Луразидон метаболізується переважно за допомогою CYP3A4. Основними шляхами біотрансформації є окислювальне N-деалкілювання, гідроксилування норборнанового кільця та S-окислення.

Луразидон метаболізується з утворенням двох активних метаболітів (ID-14283 та ID-14326) і двох неактивних метаболітів (ID-20219 та ID-20220). Луразидон і його метаболіти ID-14283, ID-14326, ID-20219 та ID-20220 становлять приблизно 11,4, 4,1, 0,4, 24 та 11 % у сироватці крові відповідно.

CYP3A4 є основним ферментом, відповідальним за метаболізм активного метаболіту ID-14283.

Луразидон та його активний метаболіт ID-14283 спричиняють фармакодинамічну дію на дофамінергічні та серотонінергічні рецептори.

За даними досліджень *in vitro*, луразидон не є субстратом ферментів CYP1A1, CYP1A2, CYP2A6, CYP4A11, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 або CYP2E1.

*In vitro* луразидон не продемонстрував прямого або слабкого інгібування (прямого або залежного від часу) ( $IC_{50} > 5,9$  мкМ) ферментів цитохрому P450 (CYP)1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 та CYP3A4. Виходячи з цих даних, не очікується, що луразидон впливатиме на фармакокінетику лікарських засобів, які є субстратами CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 та CYP2E1. Щодо застосування лікарських засобів, які є субстратами CYP3A4 з вузьким терапевтичним діапазоном, див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій».

Луразидон є субстратом *in vitro* ефлюксних транспортерів P-gp та BCRP. Луразидон не підлягає активному транспортуванню за допомогою OATP1B1 або OATP1B3.

Луразидон є інгібітором P-gp, BCRP та OCT1 *in vitro* (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Не очікується, що луразидон клінічно значуще інгібуватиме транспортери OATP1B1, OATP1B3, OCT2, OAT1, OAT3, MATE1, MATE2K або BSEP, виходячи з даних *in vitro*.

**Елімінація.** Після введення луразидону період напіввиведення становив 20–40 годин. Після перорального застосування радіоактивно міченої дози приблизно 67 % дози виводилося з калом і 19 % — із сечею. У сечі виявляли переважно ряд метаболітів з мінімальними кількостями вихідної сполуки.

**Лінійність/нелінійність.** Фармакокінетика луразидону є дозопропорційною в діапазоні загальних добових доз від 18,5 мг до 148 мг. Стаціонарні концентрації луразидону досягаються протягом 7 днів після початку прийому.

#### **Фармакокінетика в особливих групах пацієнтів**

**Люди похилого віку.** Було зібрано обмежену кількість даних щодо здорових осіб віком  $\geq 65$  років. Згідно з цими даними, експозиція луразидону була аналогічна такій у пацієнтів віком  $< 65$  років. Однак можна очікувати збільшення експозиції у пацієнтів літнього віку, якщо у них порушена функція нирок або печінки.

**Печінкова недостатність.** Концентрації луразидону в сироватці крові підвищуються у здорових осіб з печінковою недостатністю класів А, В і С за Чайлдом — P'ю зі збільшенням експозиції в 1,5, 1,7 і 3 рази відповідно.

**Порушення функції нирок.** Сироваткові концентрації луразидону підвищуються у здорових осіб з легкими, помірними та тяжкими порушеннями функції нирок зі збільшенням експозиції у 1,5, 1,9 та 2 рази відповідно. Пацієнти з хронічною нирковою недостатністю (ШКФ [швидкість клубочкової фільтрації]  $< 15$  мл/хв) не досліджувалися.

**Стать.** У популяційному фармакокінетичному аналізі фармакокінетики луразидону у пацієнтів із шизофренією не було виявлено клінічно значущих відмінностей між статями.

**Раса.** Не було виявлено клінічно значущих відмінностей у фармакокінетиці луразидону у популяційному фармакокінетичному аналізі у пацієнтів із шизофренією. Було відзначено, що у пацієнтів азійської раси експозиція луразидону була в 1,5 раза вищою порівняно з пацієнтами європеїдної раси.

**Куріння.** За даними досліджень *in vitro* з використанням ферментів печінки людини, луразидон не є субстратом для CYP1A2; отже, куріння не повинно впливати на фармакокінетику луразидону.

**Дитяча популяція.** Фармакокінетику луразидону у пацієнтів дитячого віку оцінювали у 47 дітей віком 6–12 років та 234 підлітків віком 13–17 років. Луразидон застосовували у вигляді луразидону гідрохлориду у добових дозах 20, 40, 80, 120 мг (6–17 років) або 160 мг (10–17 років) протягом 42 днів. Не було виявлено чіткої кореляції між концентрацією в сироватці крові і віком або масою тіла. Фармакокінетика луразидону у дітей віком від 6 до 17 років була загалом порівнянною з такою у дорослих.

#### **Клінічні характеристики**

**Показання.** Для лікування шизофренії у дорослих та підлітків віком від 13 років.

### **Протипоказання**

- Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин лікарського засобу Луранія®.
- Одночасний прийом сильних інгібіторів СYP3A4 (наприклад боцепревір, кларитроміцин, кобіцистат, індинавір, ітраконазол, кетоконазол, нефазодон, нелфінавір, посаконазол, ритонавір, саквінавір, телапревір, телітроміцин, вориконазол) та сильних індукторів СYP3A4 (наприклад карбамазепін, фенобарбітал, фенітоїн, рифампіцин, звіробій [*Hypericum perforatum*]) (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

### **Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій**

**Фармакодинамічні взаємодії.** Враховуючи первинний вплив луразидону на центральну нервову систему, луразидон слід з обережністю застосовувати у комбінації з іншими лікарськими засобами центральної дії та алкоголем.

Рекомендується з обережністю призначати луразидон із лікарськими засобами, які подовжують інтервал QT, зокрема з антиаритмічними засобами класу IA (наприклад, хінідин, дизопірамід) та класу III (наприклад, аміодарон, соталол), деякими антигістамінними препаратами, деякими іншими антипсихотичними засобами та деякими протималарійними препаратами (наприклад, мефлохін).

Луразидон слід з обережністю застосовувати разом з іншими серотонінергічними засобами, такими як бупренорфін/опіоїди, інгібітори моноаміноксидази (MAO), селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну (СИЗС), селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну і норепінефрину (СИЗСiН) або трициклічні антидепресанти, оскільки підвищується ризик розвитку серотонінового синдрому, потенційно небезпечного для життя стану (див. розділ «Особливості застосування»).

**Фармакокінетичні взаємодії.** Одночасне застосування луразидону і грейпфрутового соку не оцінювалося. Грейпфрутовий сік інгібує СYP3A4 і може підвищувати концентрацію луразидону в сироватці крові. Слід уникати вживання грейпфрутового соку під час лікування луразидоном.

**Потенційний вплив інших лікарських засобів на луразидон.** Луразидон та його активний метаболіт ID-14283 сприяють фармакодинамічному впливу на дофамінергічні та серотонінергічні рецептори. Луразидон та його активний метаболіт ID-14283 метаболізуються переважно за допомогою СYP3A4.

### **Інгібітори СYP3A4**

Луразидон протипоказано застосовувати із сильними інгібіторами СYP3A4 (наприклад, боцепревір, кларитроміцин, кобіцистат, індинавір, ітраконазол, кетоконазол, нефазодон, нелфінавір, посаконазол, ритонавір, саквінавір, телапревір, телітроміцин, вориконазол) (див. розділ «Протипоказання»).

Одночасне застосування луразидону із сильним інгібітором СYP3A4 кетоконазолом призводило до 9- та 6-кратного збільшення експозиції луразидону та його активного метаболіту ID-14283 відповідно.

Сумісне застосування луразидону і посаконазолу (сильний інгібітор СYP3A4) призводило до збільшення експозиції луразидону приблизно у 4–5 разів. Стійкий вплив посаконазолу на експозицію луразидону спостерігався до 2–3 тижнів після припинення одночасного застосування посаконазолу.

Сумісне застосування луразидону з лікарськими засобами, які помірно інгібують СYP3A4 (наприклад, дилтіазем, еритроміцин, флуконазол, верапаміл), може підвищувати експозицію луразидону. Помірні інгібітори СYP3A4, за оцінками, призводять до збільшення експозиції субстратів СYP3A4 у 2–5 разів.

Сумісне застосування луразидону з дилтіаземом (препарат з уповільненим вивільненням), помірним інгібітором СYP3A4, призводило до збільшення експозиції луразидону та ID-14283 у 2,2 та 2,4 раза відповідно (див. розділ «Спосіб застосування та дози»). Застосування

препаратів дилтіазему з негайним вивільненням може ще більше підвищити експозицію луразидону.

#### Індуктори CYP3A4

Луразидон протипоказано застосовувати із сильними індукторами CYP3A4 (наприклад, карбамазепін, фенобарбітал, фенітоїн, рифампіцин, звіробій [*Hypericum perforatum*]) (див. розділ «Протипоказання»).

Сумісне застосування луразидону із сильним індуктором CYP3A4 рифампіцином призводило до 6-кратного зниження експозиції луразидону.

Застосування луразидону зі слабкими (наприклад, армодафініл, ампренавір, апрепітант, преднізон, руфінамід) або помірними (наприклад, бозентан, ефавіренц, етравірин, модафініл, нафцилін) індукторами CYP3A4, як очікується, призведе до зниження експозиції луразидону більше ніж в 2 рази під час одночасного застосування та протягом 2 тижнів після припинення застосування слабких або помірних індукторів CYP3A4.

У разі одночасного застосування луразидону зі слабкими або помірними індукторами CYP3A4 слід ретельно контролювати ефективність луразидону — може бути потрібна корекція дози.

#### Транспортери

Луразидон є субстратом P-gp (P-глікопротеїн) та BCRP (білок резистентності раку молочної залози) *in vitro*, але незрозуміло, яке це має значення *in vivo*. Одночасне застосування луразидону з інгібіторами P-gp та BCRP може збільшити експозицію луразидону.

#### Потенційний вплив луразидону на інші лікарські засоби

Одночасне застосування луразидону з мідазоламом, чутливим субстратом CYP3A4, призводило до збільшення експозиції мідазоламу більше ніж в 1,5 рази. Відповідний моніторинг рекомендується при одночасному застосуванні луразидону і субстратів CYP3A4, які мають вузький терапевтичний індекс (наприклад, астемізол, терфенадин, цизаприд, пімозид, хінідин, бепридил або алкалоїди ріжків [ерготамін, дигідроерготамін]).

Сумісне застосування луразидону з дигоксином (субстратом P-gp) не збільшувало експозицію дигоксину і лише незначно підвищувало  $C_{max}$  (в 1,3 рази), тому вважається, що луразидон можна застосовувати одночасно з дигоксином. Луразидон є інгібітором ефлюксного транспортера P-gp *in vitro*, і не можна виключити клінічну значущість інгібування кишкового P-gp. Супутній прийом субстрату P-gp дабігатрану етексилату може призвести до підвищення концентрації дабігатрану в плазмі крові.

Луразидон є інгібітором ефлюксного транспортера BCRP *in vitro*, тому не можна виключити клінічну значущість пригнічення кишкового BCRP. Супутній прийом субстратів BCRP може призвести до підвищення концентрації цих субстратів у плазмі крові.

Сумісне застосування луразидону з літієм показало, що літій має клінічно незначний вплив на фармакокінетику луразидону, тому корекція дози луразидону при одночасному застосуванні з літієм не потрібна. Луразидон не впливає на концентрацію літію.

У клінічному дослідженні, що вивчало вплив одночасного застосування луразидону і комбінованих пероральних контрацептивів, зокрема норгестимату та етинілестрадіолу, луразидон клінічно або статистично значуще не впливав на фармакокінетику контрацептиву або рівень глобуліну, що зв'язує статеві гормони. Тому луразидон можна застосовувати одночасно з пероральними контрацептивами.

#### **Особливості застосування**

Під час лікування антипсихотичними засобами покращення клінічного стану пацієнта може тривати від кількох днів до кількох тижнів. Протягом цього періоду пацієнти повинні перебувати під ретельним наглядом.

Суїцидальна поведінка. Виникнення суїцидальної поведінки притаманне психічним захворюванням, і в деяких випадках повідомлялося про неї на ранніх стадіях після початку або зміни антипсихотичної терапії. Антипсихотична терапія повинна супроводжуватися ретельним наглядом за пацієнтами з групи високого ризику.

Хвороба Паркінсона. У пацієнтів із хворобою Паркінсона антипсихотичні лікарські засоби можуть посилити основні симптоми паркінсонізму. Тому лікарі повинні зважити ризики і користь при призначенні луразидону пацієнтам із хворобою Паркінсона.

Екстрапірамідні симптоми (ЕПС). Лікарські засоби, що є антагоністами дофамінових рецепторів, були пов'язані з екстрапірамідними побічними реакціями, серед яких ригідність, тремор, маскоподібне обличчя, дистонія, слинотеча, сутулість та порушення ходи. У плацебоконтрольованих клінічних дослідженнях у дорослих пацієнтів із шизофренією спостерігалася підвищена частота виникнення ЕПС після лікування луразидоном порівняно з плацебо.

Пізня дискінезія. Лікарські засоби, що є антагоністами дофамінових рецепторів, асоціюються з індукцією пізньої дискінезії, що характеризується ритмічними мимовільними рухами, переважно язика та/або обличчя. Якщо з'являються симптоми пізньої дискінезії, слід розглянути можливість припинення застосування всіх антипсихотичних засобів, включаючи луразидон.

Серцево-судинні розлади / подовження інтервалу QT. Слід обережно призначати луразидон пацієнтам із серцево-судинними захворюваннями або з наявністю в сімейному анамнезі подовження інтервалу QT, пацієнтам із гіпокаліємією, а також при одночасному застосуванні з іншими лікарськими засобами, які подовжують інтервал QT.

Судоми. Луразидон слід з обережністю застосовувати пацієнтам із судомами в анамнезі або іншими станами, які потенційно знижують судомний поріг.

Нейролептичний злякисний синдром (НЗС). Повідомлялося про виникнення нейролептичного злякисного синдрому, який характеризується гіпертермією, ригідністю м'язів, вегетативною нестабільністю, порушенням свідомості та підвищенням рівня креатинфосфокінази в сироватці крові, при застосуванні луразидону. Додаткові ознаки можуть включати міоглобінурію (рабдоміоліз) та гостру ниркову недостатність. У такому випадку луразидон слід відмінити.

Пацієнти літнього віку з деменцією. Луразидон не досліджували у пацієнтів літнього віку з деменцією.

Загальна смертність. У метааналізі 17 контрольованих клінічних досліджень у пацієнтів літнього віку з деменцією, які отримували інші атипичні антипсихотичні засоби, включаючи рисперидон, арипіпразол, оланзапін та кветіапін, спостерігався підвищений ризик летальності порівняно з плацебо.

Цереброваскулярні порушення. У рандомізованих плацебоконтрольованих клінічних дослідженнях у популяції пацієнтів з деменцією при застосуванні деяких атипичних антипсихотиків, включаючи рисперидон, арипіпразол та оланзапін, спостерігалася підвищення ризику цереброваскулярних побічних реакцій приблизно в 3 рази. Механізм цього підвищеного ризику невідомий. Не можна виключити підвищений ризик у разі застосування інших антипсихотичних засобів або для інших популяцій пацієнтів. Луразидон слід з обережністю застосовувати пацієнтам літнього віку з деменцією, які мають фактори ризику інсульту.

Венозна тромбоемболія. Повідомлялося про випадки венозної тромбоемболії (ВТЕ) при застосуванні антипсихотичних лікарських засобів. Оскільки пацієнти, які лікуються антипсихотичними засобами, часто мають набуті фактори ризику ВТЕ, слід виявити всі можливі фактори ризику ВТЕ до і під час лікування луразидоном та вжити профілактичних заходів.

Гіперпролактинемія. Луразидон підвищує рівень пролактину через антагонізм до дофамінових D<sub>2</sub>-рецепторів. Пацієнтів слід проконсультувати щодо симптомів підвищеного рівня пролактину, таких як гінекомастія, галакторея, аменорея та еректильна дисфункція. Пацієнту потрібно порадити звернутися за медичною допомогою, якщо він відчуває будь-які симптоми.

Збільшення маси тіла. При атипичному застосуванні антипсихотичних засобів спостерігалася збільшення маси тіла. Рекомендується клінічний моніторинг маси тіла.

Гіперглікемія. У клінічних дослідженнях луразидону повідомлялося про рідкісні випадки побічних реакцій, пов'язаних із глюкозою, наприклад підвищення рівня глюкози в крові. Пацієнтам із цукровим діабетом та пацієнтам із факторами ризику розвитку цукрового діабету рекомендується відповідний клінічний моніторинг.

Ортостатична гіпотензія / непритомність. Луразидон може спричиняти ортостатичну гіпотензію, можливо через антагонізм  $\alpha_1$ -адренорецепторів. Слід розглянути можливість моніторингу ортостатичних показників життєдіяльності у пацієнтів, схильних до гіпотензії.

Взаємодія з грейпфрутовим соком. Під час лікування луразидоном слід уникати вживання грейпфрутового соку (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Серотоніновий синдром. Одночасне застосування луразидону і інших серотонінергічних засобів, таких як бупренорфін/опіоїди, інгібітори MAO, селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну (СІЗС), інгібітори зворотного захоплення серотоніну і норепінефрину (СІЗСiН) або трициклічні антидепресанти, може призвести до серотонінового синдрому, потенційно небезпечного для життя стану (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Якщо супутнє лікування іншими серотонінергічними засобами є клінічно виправданим, рекомендується ретельне спостереження за пацієнтом, особливо на початку лікування та при підвищенні дози.

Симптомами серотонінового синдрому можуть бути зміни психічного стану, вегетативна нестабільність, нервово-м'язові порушення та/або шлунково-кишкові симптоми. Якщо виникає підозра на серотоніновий синдром, слід розглянути питання про зниження дози або припинення терапії, залежно від тяжкості симптомів.

#### *Застосування у період вагітності або годування груддю*

Вагітність. Дані про застосування луразидону вагітним жінкам відсутні або обмежені (менше 300 результатів вагітності). Досліджень на тваринах щодо впливу на вагітність, ембріональний/фетальний розвиток, пологи та постнатальний розвиток недостатньо. Потенційний ризик для людини невідомий. Луразидон не слід застосовувати під час вагітності, окрім випадків нагальної потреби.

Новонароджені, які зазнали впливу антипсихотичних засобів (зокрема луразидону) протягом третього триместру, мають ризик виникнення побічних реакцій, включаючи екстрапірамідні симптоми та/або симптоми абстиненції, які можуть варіювати за ступенем тяжкості та тривалістю після пологів. Повідомлялося про збудження, гіпертонію, гіпотонію, тремор, сонливість, респіраторний дистрес або розлади годування. Отже, новонароджені повинні перебувати під пильним наглядом.

Грудне годування. Луразидон виділявся у молоко щурів у період лактації. Невідомо, чи виділяється луразидон або його метаболіти з людським молоком. Застосування луразидону жінкам у період годування грудьми слід розглядати лише тоді, коли потенційна користь від лікування виправдовує потенційний ризик для дитини.

Фертильність. Дослідження на тваринах показали низку ефектів на фертильність, головним чином пов'язаних із підвищенням рівня пролактину, які не вважаються релевантними для репродуктивної функції людини.

#### *Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами*

Луразидон має незначний вплив на здатність керувати автомобілем та працювати з іншими механізмами. Пацієнтів слід застерегти від керування небезпечними механізмами, включаючи автотранспортні засоби та велосипеди, доки вони не будуть достатньо впевнені, що луразидон не впливає на них негативно (див. розділ «Побічні реакції»).

#### **Спосіб застосування та дози**

##### *Дорослі*

Рекомендована початкова доза становить 37 мг луразидону 1 раз на добу. Титрування початкової дози не потрібне. Лікарський засіб ефективний у діапазоні доз від 37 до 148 мг 1 раз на добу. Підвищення дози повинно ґрунтуватися на оцінці лікаря та спостережуваній клінічній відповіді. Добова доза не повинна перевищувати 148 мг.

Пацієнтам, які приймають дози вище 111 мг 1 раз на добу і припиняють лікування довше ніж на 3 дні, слід відновлювати прийом препарату з дози 111 мг 1 раз на добу і титрувати до оптимальної дози. Якщо доза не перевищує 111 мг, пацієнти можуть відновити застосування з попередньої дози без титрування.

#### *Діти*

Рекомендована початкова доза становить 37 мг луразидону 1 раз на добу. Титрування початкової дози не потрібне. Лікарський засіб ефективний у діапазоні доз від 37 до 74 мг 1 раз на добу. Підвищення дози повинно ґрунтуватися на оцінці лікаря та спостережуваній клінічній відповіді. Добова доза не повинна перевищувати 74 мг. Дітям луразидон повинен призначати фахівець із дитячої психіатрії.

#### *Корекція дози через взаємодію з лікарськими засобами*

У разі одночасного застосування з помірними інгібіторами СYP3A4 рекомендована початкова доза луразидону становить 18,5 мг, а максимальна доза луразидону — 74 мг 1 раз на добу.

У разі одночасного застосування зі слабкими та помірними індукторами СYP3A4 може бути потрібна корекція дози луразидону (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Щодо сильних інгібіторів та індукторів СYP3A4 (див. розділ «Протипоказання»).

#### *Перехід з одного антипсихотичного лікарського засобу на інший*

У разі переходу на інший антипсихотичний препарат потрібен нагляд лікаря через різні фармакодинамічні та фармакокінетичні профілі антипсихотичних лікарських засобів.

#### *Люди похилого віку*

Рекомендації щодо дозування для пацієнтів літнього віку з нормальною функцією нирок (кліренс креатиніну (CrCl)  $\geq$  80 мл/хв) такі ж самі, як і для дорослих з нормальною функцією нирок. Однак, оскільки у пацієнтів літнього віку функція нирок може бути знижена, може потребуватися корекція дози відповідно до стану функції нирок (див. «Порушення функції нирок» нижче).

Доступні деякі дані щодо пацієнтів літнього віку, що отримували вищі дози луразидону. Немає даних щодо пацієнтів літнього віку, які отримували 148 мг луразидону. Слід дотримуватися обережності при лікуванні пацієнтів віком  $\geq$  65 років вищими дозами луразидону.

#### *Порушення функції нирок*

Пацієнтам із легкими порушеннями функції нирок корекція дози луразидону не потрібна.

Для пацієнтів із помірними (кліренс креатиніну (CrCl)  $\geq$  30 і  $<$  50 мл/хв), тяжкими (CrCl  $>$  15 і  $<$  30 мл/хв) порушеннями функції нирок та з термінальною стадією ниркової недостатності (ТСНН) (CrCl  $<$  15 мл/хв) рекомендована початкова доза становить 18,5 мг, а максимальна доза — 74 мг 1 раз на добу. Пацієнтам із ТСНН луразидон слід застосовувати тільки у випадках, коли потенційна користь переважає потенційний ризик. У разі застосування при ТСНН рекомендується клінічний моніторинг.

#### *Порушення функції печінки*

Пацієнтам із легким ступенем печінкової недостатності корекція дози луразидону не потрібна. Корекція дози рекомендується пацієнтам із помірною (клас В за Чайлдом — П'ю) та тяжкою печінковою недостатністю (клас С за Чайлдом — П'ю). Рекомендована початкова доза становить 18,5 мг. Максимальна добова доза для пацієнтів із помірною печінковою недостатністю — 74 мг, а для пацієнтів з тяжкою печінковою недостатністю — 37 мг один раз на добу.

#### Спосіб застосування

Лікарський засіб Луранія<sup>®</sup>, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, призначений для перорального застосування.

Приймати один раз на добу разом з їжею.

Очікується, що у разі прийому без їжі концентрація луразидону буде значно нижчою, ніж у разі прийому з їжею (див. розділ «Фармакокінетика»).

Через гіркий смак таблетки слід ковтати цілими.

Лікарський засіб Луранія<sup>®</sup> приймати кожного дня в один і той самий час.

*Діти.* Лікарський засіб Луранія<sup>®</sup> застосовувати дітям віком від 13 років.

## **Передозування**

**Лікування передозування.** Специфічного антидоту до луразидону не існує, тому потрібно вжити відповідних підтримувальних заходів, а також продовжувати ретельний медичний нагляд і моніторинг до одужання пацієнта.

Слід негайно розпочати моніторинг серцево-судинної системи, зокрема електрокардіографічний моніторинг для виявлення можливих аритмій. У разі призначення антиаритмічної терапії дизопірамід, прокаїнамід та хінідин несуть теоретичну небезпеку подовження інтервалу QT у пацієнтів із гострим передозуванням луразидону. Так само альфа-блокувальна дія бретилію може бути адитивною до дії луразидону, що може призвести до проблемної гіпотензії.

Гіпотензію та циркуляторний колапс слід лікувати за допомогою відповідних заходів. Не можна застосовувати адреналін і допамін або інші симпатоміметики з бета-агоністичною активністю, оскільки бета-стимуляція може посилити гіпотензію на тлі альфа-блокади, спричиненої луразидоном. У разі тяжких екстрапірамідних симптомів слід застосовувати антихолінергічні лікарські засоби.

Потрібно розглянути доцільність промивання шлунка (після інтубації, якщо пацієнт непритомний) та застосування активованого вугілля разом з проносним засобом.

Можливість затьмарення свідомості, судом або дистонічних реакцій м'язів голови та шиї після передозування створює ризик аспірації під час блювання.

## **Побічні реакції**

Безпека луразидону оцінювалася при застосуванні у дозах 18,5–148 мг у клінічних дослідженнях у пацієнтів з шизофренією, які отримували лікування протягом 52 тижнів, а також у постмаркетинговий період. Найчастішими побічними реакціями ( $\geq 10\%$ ) були акатизія, нудота та безсоння.

Побічні реакції лікарського засобу на основі об'єднаних даних представлені в таблиці 4 за системами органів та за частотою: дуже часто ( $\geq 1/10$ ), часто (від  $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ), нечасто (від  $\geq 1/1\ 000$  до  $< 1/100$ ), рідко (від  $\geq 1/10\ 000$  до  $< 1/1\ 000$ ), дуже рідко ( $< 1/10\ 000$ ), частота невідома (не можна оцінити за наявними даними).

Побічні реакції на лікарський засіб у дорослих на основі об'єднаних даних

Таблиця 4

Системи органів	Дуже часто	Часто	Нечасто	Рідко	Частота невідома
Інфекції та інвазії			Назофарингіт		
З боку крові та лімфатичної системи			Анемія	Еозинофілія Лейкопенія	Нейтропенія****
Порушення імунної системи		Гіперчутливість			
Порушення метаболізму та харчування		Збільшення ваги Зниження апетиту	Підвищений рівень глюкози у крові Гіпонатріємія		
Психічні розлади	Безсоння	Ажитация Занепокоєння Збудження	Нічні кошмари Кататонія Панічні атаки	Суїцидальна поведінка	Розлад сну****
Розлади нервової системи	Акатизія	Сонливість* Паркінсонізм** Запаморочення Дистонія*** Дискінезія	Летаргія Дизартрія Пізня дискінезія Непритомність Судоми	Нейролептичний злоякісний синдром Цереброваскулярна патологія	

З боку органів зору			Затуманення зору		
З боку органів слуху та лабіринту			Запаморочення		
Серцеві розлади		Тахікардія	Стенокардія Атріовентрикулярна блокада першого ступеня Брадикардія		
Судинні розлади		Гіпертонія	Гіпотонія Ортостатична гіпотензія Припливи Підвищення артеріального тиску		
Шлунково-кишкові розлади	Нудота	Діарея Блювота Диспепсія Гіперсекреція слини Сухість у роті Біль у верхній частині живота Дискомфорт у шлунку	Метеоризм Дисфагія Гастрит		
Гепатобіліарні розлади			Підвищений рівень аланін-амінотрансферази		
З боку шкіри та підшкірної клітковини		Висип Свербіж	Гіпергідроз	Ангіоневротичний набряк	Синдром Стівенса — Джонсона
З боку скелетно-м'язової системи та сполучної тканини		Біль у спині Скутість опорно-рухового апарату	Скутість суглобів Міалгія Біль у шиї	Рабдоміоліз	
З боку нирок та сечовидільної системи		Підвищення рівня креатиніну в сироватці крові	Дизурія	Ниркова недостатність	
Вагітність, післяпологовий період та перинатальні стани					Абстинентний синдром у новонароджених (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»)
З боку репродуктивної системи та молочних залоз			Підвищений рівень пролактину в крові Еректильна дисфункція Аменорея Дисменорея	Біль у грудях Галакторея	Збільшення грудей****

Загальні розлади та стан місця введення		Втома	Порушення ходи	Раптова смерть	
Дослідження		Підвищений рівень креатинін-фосфокінази у крові			

\* Сонливість включає терміни побічних реакцій: гіперсомнія, гіперсомноленція, седативний ефект та сонливість.

\*\* Паркінсонізм включає терміни побічних реакцій: брадикінезія, ригідність за типом зубчатого колеса, слинотеча, екстрапірамідні розлади, гіпокінезія, м'язова ригідність, паркінсонізм, психомоторна загальмованість та тремор.

\*\*\* Дистонія включає терміни побічних реакцій: дистонія, окулогірний криз, оромандибулярна дистонія, спазм язика, кривошия та тризм.

\*\*\*\* Побічні реакції зареєстровані в контрольованих і неконтрольованих дослідженнях фази 2 і 3, однак частота їх виникнення занадто низька, щоб її можна було оцінити.

### Побічні реакції на лікарський засіб у підлітків

Таблиця 5

Системи органів	Дуже часто	Часто	Нечасто
Інфекції та інвазії			Назофарингіт Риніт Інфекція верхніх дихальних шляхів
З боку крові та лімфатичної системи			Нейтропенія
Порушення імунної системи			Підвищена чутливість
Ендокринні порушення		Гіперпролактинемія (зокрема підвищення рівня пролактину в крові)	Автоімунний тиреоїдит Гіперандрогенія Гіпотиреоз
Порушення метаболізму та харчування		Зниження апетиту Підвищений апетит	Гіперінсулінемія
Психічні розлади		Аномальні сновидіння Ажитація Тривога Депресія Безсоння Психотичний розлад Шизофренія Напруга	Агресія Апатія Сплутаність свідомості Пригнічений настрій Дисоціація Галюцинації (слухові) Галюцинації (зорові) Гоміцидальні ідеї Імпульсивна поведінка Порушення засинання Зниження лібідо Лібідо підвищене Апатія Зміни психічного стану Нав'язливі думки Панічні атаки Психомоторна гіперактивність Неспокій Порушення сну Суїцидальні думки Термінальне безсоння

			Порушення мислення
Розлади нервової системи	Акатизія Головний біль Сонливість*	Порушення уваги Запаморочення Дискінезія Дистонія*** Паркінсонізм**	Запаморочення постуральне Дисгевзія Гіперкінезія Порушення пам'яті Мігрень Парестезія Психомоторна гіперактивність Синдром неспокійних ніг Пізня дискінезія Головний біль напруги
З боку органів зору			Порушення акомодатії Нечіткість зору
З боку органів слуху та лабіринту			Гіперакузія
Серцеві розлади		Тахікардія	Прискорене серцебиття Суправентрикулярна екстрасистолія
Судинні розлади			Ортостатична гіпотензія Гіпертензія
З боку дихання, грудної клітки та середостіння			Біль у ротоглотці Задишка
Шлунково-кишкові розлади	Нудота	Закрепи Сухість у роті Гіперсекреція слини Блювота	Дисконфорт у животі Біль у верхній частині живота Аптіалізм Діарея Диспепсія Сухість губ Зубний біль
З боку шкіри та підшкірної клітковини		Гіпергідроз	Алопеція Ненормальний ріст волосся Висип Кропив'янка
З боку скелетно-м'язової системи та сполучної тканини		Ригідність м'язів	Артралгія Напруження м'язів Міалгія Біль у кінцівках Біль у щелепі
З боку нирок та сечовидільної системи			Білірубінурія Дизурія Порушення сечовипускання Поліурія Протеїнурія Ниркові розлади
З боку репродуктивної системи та молочних залоз		Еректильна дисфункція	Аменорея Біль у грудях Порушення еякуляції Галакторея Гінекомастія Нерегулярні менструації Олігоменорея Сексуальна дисфункція
Вроджені, сімейні та			Синдром Туретта

генетичні розлади			
Загальні розлади та реакції в місці введення		Астенія Втома Дратівливість	Озноб Порушення ходи Нездужання Несерцевий біль у грудях Пірексія
Дослідження		Підвищена креатинфосфокіназа крові Підвищений рівень С-реактивного білка Зниження ваги Збільшення ваги	Рівень аланінамінотрансферази підвищений Антитиреоїдні антитіла позитивні Рівень аспартатамінотрансферази підвищений Рівень лужної фосфатази в крові знижений Рівень лужної фосфокінази в крові підвищений Рівень холестерину в крові підвищений Рівень глюкози в крові підвищений Рівень інсуліну в крові підвищений Рівень тестостерону в крові знижений Підвищений рівень тиреотропного гормону в крові Рівні тригліцеридів у крові підвищені Скорочення періоду інтервалу PR на електрокардіограмі Рівень гемоглобіну знижений Рівень ліпопротеїнів високої щільності знижений Рівень ліпопротеїнів низької щільності знижений
Травми, отруєння та процедурні ускладнення			Навмисне передозування

\* Сонливість включає такі побічні реакції, що спостерігалися у підлітків: гіперсомнія, седативний ефект та сонливість.

\*\* Паркінсонізм включає такі побічні реакції, що спостерігалися у підлітків: ригідність, екстрапірамідні розлади, гіпокінезія, паркінсонізм та тремор.

\*\*\* Дистонія включає такі побічні реакції, що спостерігалися у підлітків: дистонія, окулогірний криз та кривошия.

#### *Опис окремих побічних реакцій*

У постмаркетинговий період повідомлялося про клінічно серйозні випадки шкірних та інших реакцій гіперчутливості у зв'язку з лікуванням луразидоном, зокрема про синдром Стівенса — Джонсона.

*Екстрапірамідні симптоми (ЕПС).* У короткострокових плацебоконтрольованих дослідженнях у дорослих частота побічних реакцій, пов'язаних з ЕПС, за винятком акатизії та неспокою, становила 13,5 % у пацієнтів, які отримували луразидон, порівняно з 5,8 % у пацієнтів, які отримували плацебо. Частота виникнення акатизії у пацієнтів, які отримували луразидон, становила 12,9 % порівняно з 3,0 % у пацієнтів, які отримували плацебо. У короткостроковому плацебоконтрольованому дослідженні у підлітків частота побічних реакцій, пов'язаних з ЕПС, за винятком акатизії, становила 5,1 % у пацієнтів, які отримували луразидон, порівняно з 1,8 % у пацієнтів, які отримували плацебо. Частота виникнення

акатизії у пацієнтів, які отримували луразидон, становила 8,9 % порівняно з 1,8 % у пацієнтів, які отримували плацебо.

**Дистонія.** Симптоми дистонії, тривалого аномального скорочення м'язових груп, можуть виникати у сприйнятливих осіб протягом перших кількох днів лікування. Дистонічні симптоми включають спазм м'язів шиї, що іноді прогресує до стиснення горла, утруднення ковтання, утруднення дихання та/або випинання язика. Хоча ці симптоми можуть виникати при застосуванні низьких доз, вони виникають частіше і з більшою вираженістю та силою прояву при застосуванні вищих доз антипсихотичних лікарських засобів першого покоління. Підвищений ризик розвитку гострої дистонії спостерігається у чоловіків та у молодших вікових групах.

**Венозна тромбоемболія.** Повідомляли про випадки венозної тромбоемболії, зокрема випадки тромбоемболії легеневої артерії та випадки тромбозу глибоких вен, при застосуванні антипсихотичних препаратів — частота невідома.

#### Повідомлення про підозрювані побічні реакції

Повідомлення про побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має велике значення. Це дає змогу проводити моніторинг співвідношення користь/ризик при застосуванні цього лікарського засобу. Медичним та фармацевтичним працівникам, а також пацієнтам або їхнім законним представникам слід повідомляти про усі випадки підозрюваних побічних реакцій та відсутності ефективності лікарського засобу через Автоматизовану інформаційну систему з фармаконагляду за посиланням: <https://aisf.dec.gov.ua>.

**Термін придатності.** 3 роки.

Не застосовувати лікарський засіб після закінчення терміну придатності, зазначеного на упаковці.

**Умови зберігання.** Не потребує спеціальних умов зберігання. Зберігати у недоступному для дітей місці.

**Упаковка.** По 14 таблеток у блистері. По 2 блистери в пачці.

**Категорія відпуску.** За рецептом.

**Виробник.** Елпен Фармасьютікал Ко. Інк. (виробництво, первинне та вторинне пакування, контроль якості, випуск серії лікарського засобу).

**Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.**

Маратонос Авеню 95, Пікерміон, 190 09, Греція.

**Заявник.** АТ «Фармак».

**Місцезнаходження заявника.** Україна, 04080, м. Київ, вул. Кирилівська, 63.

**Дата останнього перегляду.** 27.03.2025.