LATUDA®

Daiichi Sankyo Brasil Farmacêutica LTDA.

Comprimidos revestidos

20 mg, 40 mg e 80 mg

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO
Latuda®
cloridrato de lurasidona

APRESENTAÇÕES
Latuda® é apresentado em comprimidos revestidos contendo 20 mg, 40 mg ou 80 mg de cloridrato de lurasidona em embalagens de 7, 14 e 30 comprimidos revestidos.

USO ORAL

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 13 ANOS (vide indicações)

COMPOSIÇÃO
Cada comprimido revestido contém:
Cloridrato de lurasidona.....20 mg, 40 mg ou 80 mg.
Excipientes: manitol, amido pré-gelatinizado, croscarmelose sódica, hipromelose, estearato de magnésio, Opadry® (hipromelose, dióxido de titânio e macrogol) e cera de carnaúba. Além disso, o comprimido de 80 mg contém óxido de ferro amarelo e corante azul de indigotina 132 laca de alumínio.

II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS PARA OS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Episódios Depressivos Associados ao Transtorno Bipolar I
Monoterapia: Latuda® é indicado como monoterapia para o tratamento de pacientes adultos e pediátricos acima de 13 anos com episódios depressivos associados ao transtorno bipolar I (depressão bipolar).

Terapia Adjuvante: Latuda® é indicado como terapia adjuvante com lítio ou valproato para o tratamento de pacientes adultos com episódios depressivos associados ao transtorno bipolar I (depressão bipolar).

A eficácia do uso de lurasidona a longo prazo (por mais de 6 semanas) para o tratamento da depressão bipolar não foi estabelecida em estudos controlados. Entretanto, o médico que receitar o uso a longo prazo de lurasidona deve reavaliar periodicamente sua eficácia em cada paciente.

Esquizofrenia
Latuda® é indicado para o tratamento da esquizofrenia em adultos e adolescentes acima de 15 anos.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Adultos
Esquizofrenia
Estudos de Curto Prazo
A eficácia da lurasidona no tratamento da esquizofrenia foi estabelecida em cinco estudos controlados por placebo de curto prazo (6 semanas) em pacientes adultos (idade média de 38,4 anos, intervalo de 18-72) que atenderam aos critérios do DSM-IV para esquizofrenia.

Um grupo de controle ativo (olanzapina ou quetiapina XR) foi incluído em dois estudos (D1050231 e D1050233) para avaliar a sensibilidade do ensaio.

Vários instrumentos foram usados para avaliar os sinais e sintomas psiquiátricos nesses estudos:

1. Escala de Síndrome Positiva e Negativa (PANSS) é um inventário de múltiplos itens de psicopatologia geral usado para avaliar os efeitos do tratamento medicamentoso na esquizofrenia. As pontuações totais na PANSS podem variar de 30 a 210.

2. Escala Breve de Classificação Psiquiátrica derivada (BPRSd), derivada da PANSS, é um inventário de múltiplos itens que se concentra principalmente nos sintomas positivos da esquizofrenia, enquanto a PANSS inclui uma variedade maior de sintomas positivos, negativos e outros da esquizofrenia. As pontuações na BPRSd podem variar de 18 a 126.

3. A escala de gravidade da Impressão Clínica Global (CGI-S) é uma escala validada classificada pelo médico que mensura o estado atual de doença do indivíduo em uma escala de 1 a 7 pontos.

O desfecho associado a cada instrumento é a alteração do Período Basal na pontuação total até o fim da Semana 6. Essas alterações são então comparadas às alterações do placebo nos grupos com medicamento e controle.

A seguir, os resultados dos estudos em adultos (Tabela 1):

1. Em um estudo controlado por placebo de 6 semanas (N=145) envolvendo duas doses fixas da lurasidona (40 ou 120 mg/dia), ambas as doses no Desfecho foram superiores ao placebo na pontuação total da BPRSd e na CGI-S. As médias de pontuações BPRSd (SD) para o período basal foram: placebo 54,4 (8,3), lurasidona 40 mg 54,6 (9,1), lurasidona 120 mg 52,5 (7,6). As médias de pontuações CGI-S (SD) para o período basal foram: placebo 4,7 (0,7), lurasidona 40 mg 4,8 (0,7), lurasidona 120 mg 4,7 (0,6).

2. Em um estudo controlado por placebo de 6 semanas (N=180) envolvendo uma dose fixa da lurasidona (80 mg/dia), a lurasidona no Desfecho foi superior ao placebo na pontuação total da BPRSd e na CGI-S. As médias de pontuações BPRSd (SD) para o período basal foram: placebo 56,1 (6,84), lurasidona 80 mg 55,1 (5,95). As médias de pontuações CGI-S (SD) para o período basal foram: placebo 4,8 (0,7), lurasidona 80 mg 4,8 (0,7).

3. Em um estudo controlado por placebo e por medicamento ativo de 6 semanas (N=473) envolvendo duas doses fixas da lurasidona (40 ou 120 mg/dia) e um controle ativo (olanzapina), ambas as doses da lurasidona e o controle ativo no Desfecho foram superiores ao placebo na pontuação total na PANSS e na CGI-S. As médias de pontuações PANSS (SD) para o período basal foram: placebo 95,8 (10,8), lurasidona 40 mg 96,6 (10,7), lurasidona 120 mg 97,9 (11,3). As médias de pontuações CGI-S (SD) para o período basal foram: placebo 4,9 (0,7), lurasidona 40 mg 5,0 (0,7), lurasidona 120 mg 5,0 (0,6).

4. Em um estudo controlado por placebo de 6 semanas (N=489) envolvendo três doses fixas da lurasidona (40, 80 ou 120 mg/dia), apenas a dose de 80 mg/dia de lurasidona no Desfecho foi superior ao placebo na pontuação total na PANSS e na CGI-S. As médias de pontuações PANSS (SD) para o período basal foram: placebo 96,8 (11,1), lurasidona 40 mg 96,5 (11,5), lurasidona 80 mg 96,0 (10,8), lurasidona 120 mg 96,0 (9,7). As médias de pontuações CGI-S (SD) para o período basal foram: placebo 4,9 (0,6), lurasidona 40 mg 5,0 (0,7), lurasidona 80 mg 4,9 (0,6), lurasidona 120 mg 4,9 (0,6).

5. Em um estudo controlado por placebo e por medicamento ativo de 6 semanas (N=482) envolvendo duas doses fixas de lurasidona (80 ou 160 mg/dia) e um controle ativo (quetiapina XR), ambas as doses da lurasidona e o controle ativo no Desfecho foram superiores ao placebo na pontuação total na PANSS e na CGI-S. As médias de pontuações PANSS (SD) para o período basal foram: placebo 96,6 (10,2), lurasidona 80 mg 97,7 (9,7), lurasidona 160 mg 97,5 (11,8). As médias de pontuações CGI-S (SD) para o período basal foram: placebo 4,9 (0,5), lurasidona 80 mg 5,0 (0,5), lurasidona 160 mg 5,0 (0,6).

Tabela 1: Resultados primários de eficácia dos estudos de esquizofrenia em adultos (Pontuações BPRSd ou PANSS)

Estudo	Grupo de Tratamento	Mensuração Primária da Eficácia: BPRSd		
		Pontuação Média no Período Basal (DP)	Alteração Média por LS em Relação ao Período Basal (EP)	Diferença Subtraída do Placebo[a] (IC de 95%)
1 D105006	Lurasidona (40 mg/dia)*	54,2 (8,8)	-9,4 (1,6)	-5,6 (-9,8, -1,4)
	Lurasidona (120 mg/dia)*	52,7 (7,6)	-11,0 (1,6)	-6,7 (-11,0, -2,5)
	Placebo	54,7 (8,1)	-3,8 (1,6)	--
2 D1050196	Lurasidona (80 mg/dia)*	55,1 (6,0)	-8,9 (1,3)	-4,7 (-8,3, -1,1)
	Placebo	56,1 (6,8)	-4,2 (1,4)	--
		Mensuração Primária da Eficácia: PANSS		
3 D1050231	Lurasidona (40 mg/dia)*	96,6 (10,7)	-25,7 (2,0)	-9,7 (-15,3, -4,1)
	Lurasidona (120 mg/dia)*	97,9 (11,3)	-23,6 (2,1)	-7,5 (-13,4, -1,7)
	Olanzapina (15 mg/dia)*[b]	96,3 (12,2)	-28,7 (1,9)	-12,6 (-18,2, -7,9)
	Placebo	95,8 (10,8)	-16,0 (2,1)	--
4 D1050229	Lurasidona (40 mg/dia)	96,5 (11,5)	-19,2 (1,7)	-2,1 (-7,0, 2,8)
	Lurasidona (80 mg/dia)*	96,0 (10,8)	-23,4 (1,8)	-6,4 (-11,3, -1,5)
	Lurasidona (120 mg/dia)	96,0 (9,7)	-20,5 (1,8)	-3,5 (-8,4, 1,4)
	Placebo	96,8 (11,1)	-17,0 (1,8)	--
5 D1050233	Lurasidona (80 mg/dia)*	97,7 (9,7)	-22,2 (1,8)	-11,9 (-16,9, -6,9)
	Lurasidona (160 mg/dia)*	97,5 (11,8)	-26,5 (1,8)	-16,2 (-21,2, -11,2)
	Quetiapina de Liberação Prolongada (600 mg/dia)*[b]	97,7 (10,2)	-27,8 (1,8)	-17,5 (-22,5, -12,4)
	Placebo	96,6 (10,2)	-10,3 (1,8)	--

DP: desvio-padrão; EP: erro-padrão; Média por LS: média por mínimos quadrados; IC: intervalo de confiança, não ajustado para comparações múltiplas.
[a] Diferença (medicamento menos placebo) da alteração média por mínimos quadrados em relação ao Período Basal.
[b] Incluída para a sensibilidade do ensaio.
* Doses significativamente superiores ao placebo do ponto de vista estatístico.

A avaliação dos subgrupos de população com base em idade (houve poucos pacientes acima de 65), sexo e raça não revelou nenhuma evidência clara de responsividade diferencial.

Estudos de Longo Prazo
A eficácia da lurasidona no tratamento de longo prazo da esquizofrenia foi estabelecida em dois estudos em pacientes adultos.

Um estudo foi de retirada, duplo-cego, controlado por placebo e randomizado em pacientes de 18 a 75 anos (inclusive) que apresentavam um episódio agudo da esquizofrenia: 676 pacientes entraram na fase de estabilização com a lurasidona em regime aberto (mínimo de 12 semanas e máximo de 24 semanas); 285 pacientes completaram a fase aberta, atenderam aos critérios para estabilidade clínica e foram randomizados na fase duplo-cega (máximo de 28 semanas) em que receberam lurasidona 40 ou 80 mg/dia ou placebo. Os pacientes tratados com a lurasidona apresentaram um tempo para recorrência significativamente mais longo do ponto de vista estatístico do que os que receberam placebo.

O outro estudo foi de 12 meses, duplo-cego, de grupos paralelos e controlado por medicamento ativo (quetiapina XR) em pacientes com esquizofrenia, com 18 a 75 anos de idade (inclusive). No total, 218 pacientes que receberam doses flexíveis de lurasidona (40, 80, 120 ou 160 mg/dia) ou quetiapina XR (200, 400, 600 ou 800 mg/dia) foram incluídos na análise de não inferioridade. A lurasidona demonstrou ser não inferior à quetiapina XR no tempo para recorrência.

Adolescentes (15-17 anos)
A eficácia da lurasidona no tratamento da esquizofrenia em pacientes adolescentes de 15 a 17 anos de idade foi estabelecida no Estudo D1050301 de 6 semanas, multicêntrico, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, conduzido com pacientes entre 13 e 17 anos que atenderam aos critérios do DSM-IV para esquizofrenia (N=326). Os pacientes foram randomizados para uma das concentrações de lurasidona (40 mg ou 80 mg ao dia) ou placebo.

O principal instrumento para avaliação dos sinais e sintomas psiquiátricos neste estudo foi a pontuação PANSS; o instrumento secundário foi o CGI-S.

A lurasidona foi superior ao placebo na redução da pontuação PANSS e CGI-S em ambos os grupos (40 mg e 80 mg ao dia); em média, a dose de 80 mg/dia não apresentou benefícios adicionais quando comparada com a dose de 40 mg/dia. Os resultados dos desfechos primários e secundário chave de eficácia desse estudo são apresentados na Tabela 2.

Tabela 2: Resultados dos desfechos primários e secundários chave de eficácia do estudo de esquizofrenia em adolescentes (Pontuação PANSS Total e CGI-S)

Grupo de Tratamento	Desfecho Primário de Eficácia: PANSS		
	Pontuação Média no Período Basal (DP)	Alteração Média por LS em Relação ao Período Basal (EP)	Diferença Subtraída do Placebo[a] (IC de 95%)
Lurasidona (40 mg/dia)*	94,5 (10,97)	-18,6 (1,59)	-8,0 (-12,4, -3,7)

Lurasidona (80 mg/dia)*	94,0 (11,12)	-18,3 (1,60)	-7,7 (-12,1, -3,4)
Placebo	92,8 (11,08)	-10,5 (1,59)	-
	Desfecho Secundário Chave de Eficácia: CGI-S		
Lurasidona (40 mg/dia)*	4,9 (0,62)	-0,97 (0,093)	-0,47 (0,13)
Lurasidona (80 mg/dia)**	4,8 (0,66)	-0,92 (0,093)	-0,42 (0,13)**
Placebo	4,8 (0,61)	-0,50 (0,0094)	-

DP: desvio-padrão; EP: erro-padrão; Média por LS: média por mínimos quadrados; IC: intervalo de confiança, não ajustado para comparações múltiplas.

[a] Diferença (medicamento menos placebo) da alteração média por mínimos quadrados em relação ao Período Basal.

* Doses significativamente superiores ao placebo do ponto de vista estatístico (valor de p ajustado ≤ 0,001).

** Doses significativamente superiores ao placebo do ponto de vista estatístico (valor de p ajustado ≤ 0,002).

Não houve evidência de eficácia e segurança suficiente para adolescentes com esquizofrenia com idade inferior a 15 anos; dessa forma, Latuda® não é indicado para essa população.

Depressão Bipolar

Adultos
Estudos de Curto Prazo
Monoterapia

A eficácia da lurasidona, em monoterapia, foi estabelecida no Estudo D1050236 de 6 semanas, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo de pacientes adultos (idade média de 41,5 anos, intervalo de 18 a 74) que atenderam aos critérios do DSM-IV-TR para episódios depressivos associados ao transtorno bipolar I, com ou sem ciclagem rápida, e sem características psicóticas (N=485). Os pacientes foram randomizados para dose flexível de lurasidona 20 a 60 mg/dia, lurasidona 80 a 120 mg/dia ou placebo.

A média da pontuação total MADRS (SD) para o período basal foi: grupo que recebeu lurasidona 20 a 60 mg/dia 30,3 (5,02), grupo que recebeu lurasidona 80 a 120 mg/dia 30,6 (4,93) e grupo placebo 30,5 (4,95). A média da pontuação total CGI-S-BP-S para o período basal foi: grupo que recebeu lurasidona 20 a 60 mg/dia 4,52 (0,623), grupo que recebeu lurasidona 80 a 120 mg/dia 4,55 (0,641) e grupo placebo 4,48 (0,613).

O instrumento de classificação primária usado para avaliar os sintomas depressivos nesse estudo foi a Escala de Classificação da Depressão de Montgomery-Asberg (MADRS), uma escala de 10 itens classificada pelo médico com pontuações totais que variaram de 0 (sem características depressivas) a 60 (pontuação máxima). O desfecho primário foi a alteração média em relação ao Período Basal da pontuação total na MADRS na Semana 6. O principal instrumento secundário foi a escala da Gravidade da Doença na Impressão Clínica Global-Bipolar (CGI-BP-S), uma escala classificada pelo médico que mensura o estado atual da doença do paciente em uma escala de 7 pontos, na qual uma pontuação mais elevada está associada a uma maior gravidade da doença.

Para ambos os grupos de dose, a lurasidona foi superior ao placebo na redução das pontuações na MADRS e na CGI-BP-S na Semana 6 (Tabela 2). Também foi observada melhora significativa em comparação ao placebo em ambos os grupos de dose da

lurasidona na qualidade de vida e satisfação global relacionada a diversas áreas de funcionamento, conforme mensurado utilizando o Q-LES-Q (SF).

Terapia Adjuvante
A eficácia da lurasidona, em terapia adjuvante a lítio ou valproato, foi estabelecida no Estudo D1050235 de 6 semanas, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo de pacientes adultos (idade média de 41,7 anos, intervalo de 18 a 72) que atenderam aos critérios do DSM-IV-TR para episódios depressivos associados ao transtorno bipolar I, com ou sem ciclagem rápida, e sem características psicóticas (N=340). Os pacientes que continuaram sintomáticos após o tratamento com lítio ou valproato foram randomizados para dose flexível de lurasidona 20 a 120 mg/dia ou placebo. A média da pontuação total MADRS (SD) para o período basal foi: lurasidona 30,6 (5,30) e placebo 30,8 (4,81). A média da pontuação total CGI-S-BP-S: lurasidona 4,47 (0,648) e placebo 4,60 (0,625).

O instrumento de classificação primária usado para avaliar os sintomas depressivos neste estudo foi a MADRS. O desfecho primário foi a alteração média em relação ao Período Basal da pontuação total na MADRS na Semana 6. O principal instrumento secundário foi a escala CGI-BP-S.

A lurasidona foi superior ao placebo na redução das pontuações na MADRS e na CGI-BP-S como terapia adjuvante a lítio ou valproato na Semana 6 (Tabela 3). Também foi observada melhora significativa em comparação ao placebo em ambos os grupos de dose da lurasidona na qualidade de vida e satisfação global relacionada a diversas áreas de funcionamento, conforme mensurado utilizando o Q-LES-Q (SF).

Tabela 3: Resumo dos resultados de eficácia para desfechos primários e secundários principais nos estudos de depressão bipolar em adultos

	Diferença Média por LS (EP)[a] em Relação ao Placebo na Alteração em Relação ao Período Basal		
	Estudo da monoterapia		**Estudo da terapia adjuvante**
	Lurasidona 20 a 60 mg/dia	Lurasidona 80 a 120 mg/dia	Lurasidona 20 a 120 mg/dia + lítio ou valproato
Desfecho Primário MADRS	- 4,6* (1,2)	- 4,6* (1,2)	- 3,6* (1,3)
Desfecho Secundário Principal CGI-BP-S	- 0,7* (0,1)	-0,6* (0,1)	- 0,4* (0,2)

* valor de p ajustado para multiplicidade ≤0,01 em comparação ao grupo placebo.

[a] Média por Mínimos Quadrados (Erro-Padrão).

Pacientes Pediátricos e Adolescentes (13-17 anos)

A eficácia da lurasidona no tratamento da depressão bipolar em pacientes pediátricos e adolescentes de 13 a 17 anos foi estabelecida no Estudo D1050326 de 6 semanas, multicêntrico, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, conduzido com pacientes pediátricos (10 a 17 anos) que atenderam aos critérios DSM-5 para episódios depressivos associados ao transtorno bipolar I, com ou sem ciclagem rápida, e sem características psicóticas (N=343). Os pacientes foram randomizados para receberem lurasidona em esquema de doses flexível de 20 a 80 mg/dia, ou placebo. Ao final do

estudo clínico, a maior parte dos pacientes (67%) recebeu 20 mg/dia ou 40 mg/dia.

O instrumento de classificação primária usado para avaliar os sintomas depressivos neste estudo foi a pontuação total na Escala para Avaliação da Depressão em Crianças (CDRS-R). A CDRS-R é uma escala de 17 itens classificada pelo médico, com pontuações totais que variam de 17 a 113. O desfecho primário foi a alteração em relação ao período basal na pontuação CDRS-R na Semana 6. O desfecho secundário principal foi a alteração em relação ao período basal na pontuação de depressão CGI-BP-S.

A lurasidona foi superior ao placebo na redução da pontuação total de CDRS-R e na pontuação de depressão CGI-BP-S na Semana 6. Os resultados dos desfechos primários e secundário chave de eficácia nesse estudo são apresentados na Tabela 4.

Tabela 4: Resultados dos desfechos primários e secundários chaves de eficácia do estudo de episódios depressivos associados ao transtorno bipolar I (Pontuação CDRS-R Total e CGI-BP-S) em pacientes pediátricos e adolescentes (10 a 17 anos)

Grupo de Tratamento	Desfecho Primário de Eficácia: CDRS-R		
	Pontuação Média no Período Basal (DP)	Alteração Média por LS em Relação ao Período Basal (EP)	Diferença Subtraída do Placebo[a] (IC de 95%)
Lurasidona (20 a 80 mg/dia)*	59,2 (8,24)	-21,0 (1,06)	-5,7 (-8,4, -3,0)
Placebo	58,6 (8,26)	-15,3 (1,08)	-
	Desfecho Secundário Chave de Eficácia: CGI-BP-S		
Lurasidona (20 a 80 mg/dia)*	4,6 (0,65)	-1,49 (0,085)	- 0,44 (0,112)
Placebo	4,5 (0,57)	-1,05 (0,087)	-

DP: desvio-padrão; EP: erro-padrão; Média por LS: média por mínimos quadrados; IC: intervalo de confiança, não ajustado para comparações múltiplas.

[a] Diferença (medicamento menos placebo) da alteração média por mínimos quadrados em relação ao período basal.

* Doses significativamente superiores ao placebo do ponto de vista estatístico.

Não houve evidência de eficácia e segurança suficiente para crianças com depressão bipolar com idade inferior a 13 anos; dessa forma, Latuda® não é indicado para essa população.

Alterações do ECG

Foram feitas mensurações de eletrocardiograma (ECG) em pontos de tempo variados durante o programa de estudos clínicos da lurasidona. Não foram relatados prolongamentos do QT pós-Período Basal que excederam 500 ms nos pacientes tratados com a lurasidona. Em um subgrupo de pacientes definidos como com risco cardíaco aumentado, não foram observadas alterações potencialmente importantes dos parâmetros de ECG. Nenhum caso de Torsade de Pointes ou outra arritmia cardíaca grave foi observado no programa clínico pré-comercialização.

Os efeitos da lurasidona sobre o intervalo QT/QTc foram avaliados em um estudo QT exclusivo envolvendo 66 pacientes clinicamente estáveis com esquizofrenia ou transtorno esquizoafetivo, que foram tratados com doses de lurasidona 120 mg por dia, lurasidona 600 mg por dia ou ziprasidona 160 mg por dia. Avaliações eletrocardiográficas derivadas do monitor Holter foram obtidas durante um período de oito horas no Período Basal e no estado de equilíbrio. Nenhum paciente tratado com a lurasidona apresentou aumentos do

QTc > 60 ms em relação ao Período Basal nem QTc > 500 ms.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

Há a possibilidade de que a eficácia da lurasidona em esquizofrenia seja mediada por uma combinação de antagonismo de receptor dopaminérgico Tipo 2 (D_2) central e serotoninérgico Tipo 2 ($5HT_{2A}$).

Os estudos de ligação a receptor *in vitro* revelaram que a lurasidona é um antagonista com alta afinidade pelos receptores dopaminérgicos D_2 (K_i = 0,994 nM) e receptores da 5-hidroxitriptamina (5-HT, serotonina) $5\text{-}HT_{2A}$ (K_i = 0,47 nM) e $5\text{-}HT_7$ (K_i = 0,495 nM), um antagonista com afinidade moderada pelos receptores adrenérgicos α_{2C} (K_i = 10,8 nM), um agonista parcial dos receptores serotoninérgicos $5\text{-}HT_{1A}$ (K_i = 6,38 nM), um antagonista nos receptores adrenérgicos α_{2A} (K_i = 40,7 nM) e α_1 (K_i = 47,9 nM). Lurasidona apresenta pouca ou nenhuma afinidade pelos receptores histaminérgico H_1 e muscarínico M_1 (CI_{50} >1.000 nM).

Propriedades farmacocinéticas

Adultos

A atividade da lurasidona decorre principalmente do fármaco-mãe. A farmacocinética da lurasidona é proporcional à dose no intervalo de dose diária total de 20 mg a 160 mg. As concentrações da lurasidona no estado de equilíbrio são atingidas em um prazo de 7 dias do início da administração de lurasidona.

Após a administração de 40 mg, a meia-vida de eliminação média (%CV) foi de 18 ($\pm$7) horas.

Crianças e Adolescentes

A farmacocinética da lurasidona em pacientes pediátricos com 13-17 anos mostrou-se similar à observada em adultos. Não foram observadas diferenças clinicamente relevantes na farmacocinética da lurasidona entre os sexos, assim como em pacientes com esquizofrenia e depressão bipolar.

Absorção e Distribuição: A lurasidona é absorvida e atinge as concentrações séricas máximas em aproximadamente 1-3 horas. Estima-se que 9-19% da dose administrada seja absorvida. Após a administração de 40 mg, o volume de distribuição aparente médio (%CV) foi de 6.173 (17,2) L. A lurasidona apresenta alta taxa de ligação a proteínas séricas (~99%).

Em um estudo de avaliação do efeito dos alimentos na administração, a $C_{máx}$ e a AUC médias da lurasidona aumentaram aproximadamente 3 e 2 vezes, respectivamente, quando administrada com alimentos em comparação aos níveis observados em jejum. A exposição à lurasidona não foi afetada conforme o tamanho da refeição foi aumentado de 350 para 1.000 calorias e foi independente do teor de gordura da refeição.

Nos estudos clínicos que estabeleceram a segurança e a eficácia da lurasidona, os pacientes foram orientados a tomar a sua dose diária junto com alimentos.

Metabolismo e Eliminação: A lurasidona é metabolizada principalmente pela CYP3A4. As principais vias de biotransformação são a N-desalquilação oxidativa, a hidroxilação do anel norbornano e a S-oxidação. A lurasidona é metabolizada em dois metabólitos ativos (ID-14283 e ID-14326) e dois metabólitos não ativos principais (ID-20219 e ID-20220).

A excreção total da radioatividade na urina e nas fezes combinadas foi de 89%, com cerca de 80% recuperada nas fezes e 9% na urina, após uma dose única da lurasidona marcada com [Isotiazolil-^{14}C]. A excreção total da radioatividade na urina e nas fezes combinadas foi de aproximadamente 86%, com cerca de 67% recuperada nas fezes e 19% na urina, após uma dose única da lurasidona marcada com [Carbonil-^{14}C].

Após a administração de 40 mg, a depuração aparente média (%CV) foi de 3.902 (± 18,0) mL/min.

Proteínas transportadoras: A lurasidona não é um substrato da P-gp, BCRP, OATP1B1 ou OATP1B3. Não é de se esperar que a lurasidona iniba os transportadores P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3, MATE1, MATE2-K e BSEP em concentrações clinicamente relevantes.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Latuda® é contraindicado em qualquer paciente com hipersensibilidade conhecida ao cloridrato de lurasidona ou a qualquer outro componente da formulação.

- Latuda® é contraindicado com o uso de inibidores potentes da CYP3A4 (p. ex., cetoconazol) [ver item 6].

- Latuda® é contraindicado com o uso de indutor potente da CYP3A4 (p. ex., rifampicina) [ver item 6].

5. ADVERTÊNCIA E PRECAUÇÕES

Mortalidade Aumentada em Pacientes Idosos com Psicose Relacionada à Demência
Nos estudos controlados por placebo com antipsicóticos atípicos semelhantes em idosos com psicose relacionada à demência, houve maior incidência de casos fatais do que entre os sujeitos que receberam placebo.
Latuda® não é aprovado para o tratamento de pacientes idosos com Psicose Relacionada à Demência.

Síndrome Neuroléptica Maligna
Um complexo de sintomas potencialmente fatal, eventualmente referido como Síndrome Neuroléptica Maligna (SNM), foi relatado em associação à administração de medicamentos antipsicóticos, incluindo a lurasidona.

O tratamento da SNM deve incluir: 1) descontinuação imediata de medicamentos antipsicóticos e outros medicamentos não essenciais para a terapia concomitante; 2) tratamento sintomático e monitoração médica intensivos e 3) tratamento de qualquer problema médico sério concomitante para o qual estejam disponíveis tratamentos específicos. Não há concordância geral quanto aos esquemas de tratamento

farmacológico específicos para a SNM.

Se um paciente necessitar de tratamento com medicamento antipsicótico após se recuperar de uma SNM, a potencial reintrodução da terapia medicamentosa deve ser cuidadosamente considerada. Se houver a reintrodução, o paciente deve ser rigorosamente monitorado, uma vez que já foram relatadas recorrências da SNM.

Discinesia Tardia
A discinesia tardia é uma síndrome que consiste de movimentos discinéticos, involuntários e potencialmente irreversíveis que pode se desenvolver nos pacientes tratados com medicamentos antipsicóticos. Embora a prevalência da síndrome pareça ser maior entre os idosos, especialmente as mulheres idosas, é impossível se basear nas estimativas de prevalência para prever, no início do tratamento antipsicótico, quais pacientes têm probabilidade de desenvolver a síndrome. Não se sabe se os produtos com medicamento antipsicótico diferem no seu potencial em causar discinesia tardia.

Devido a essas considerações, a lurasidona deve ser prescrita de uma forma que minimize a ocorrência da discinesia tardia. Se os sinais e sintomas da discinesia tardia aparecerem em um paciente que está recebendo a lurasidona, deve-se considerar a descontinuação do medicamento. No entanto, alguns pacientes podem necessitar do tratamento com a lurasidona apesar da presença da síndrome.

Leucopenia, Neutropenia e Agranulocitose
Foram relatadas leucopenia/neutropenia durante o tratamento com agentes antipsicóticos. Agranulocitose (incluindo casos fatais) foi relatada com outros agentes dessa classe.

Os possíveis fatores de risco para leucopenia/neutropenia incluem contagem baixa de leucócitos (WBC) preexistente e história de leucopenia/neutropenia induzida por medicamento. Os pacientes com contagem baixa de leucócitos preexistente ou história de leucopenia/neutropenia induzida por medicamento devem ter o hemograma completo monitorado frequentemente durante os primeiros meses da terapia e a lurasidona deve ser descontinuada ao primeiro sinal de queda de leucócitos, na ausência de outros fatores causadores.

Os pacientes com neutropenia devem ser rigorosamente monitorados para febre ou outros sintomas ou sinais de infecção e tratados prontamente se esses sintomas ou sinais ocorrerem. Os pacientes com neutropenia grave (contagem absoluta de neutrófilos < $1.000/mm^3$) devem descontinuar a lurasidona e terem a contagem de leucócitos acompanhada até a recuperação.

Suicídio - Pensamento e comportamentos suicidas
A possibilidade de uma tentativa de suicídio é inerente à doença psicótica e a supervisão rigorosa dos pacientes de alto risco deve acompanhar a terapia medicamentosa.
As prescrições da lurasidona devem ser feitas com a menor quantidade de comprimidos compatível com um bom controle do paciente para reduzir o risco de superdose.

Hiperglicemia e Diabetes Mellitus
Foi relatada hiperglicemia, em alguns casos extrema e associada à cetoacidose ou coma hiperosmolar ou óbito, nos pacientes tratados com antipsicóticos atípicos. A avaliação da relação entre o uso de antipsicótico atípico e anormalidades da glicose é complicada pela

possibilidade de maior risco histórico do diabetes mellitus nos pacientes com esquizofrenia e incidência crescente do diabetes mellitus na população geral.
Os pacientes com diagnóstico estabelecido de diabetes mellitus que estão começando a tomar antipsicóticos atípicos devem ser monitorados regularmente com relação à piora do controle glicêmico.

Esquizofrenia
Adultos
Os dados agrupados dos estudos de curto prazo e controlados por placebo da esquizofrenia são apresentados na Tabela 5.

Tabela 5: Alteração da glicemia de jejum em estudos de esquizofrenia em adultos

			Lurasidona			
	Placebo	**20 mg/dia**	**40 mg/dia**	**80 mg/dia**	**120 mg/dia**	**160 mg/dia**
Alteração Média em Relação ao Período Basal (mg/dL)						
	n=680	**n=71**	**n=478**	**n=508**	**n=283**	**n=113**
Glicose sérica	-0,0	-0,6	+2,6	-0,4	+2,5	+2,5
Proporção dos Pacientes com Alterações para Valores ≥ 126 mg/dL						
Glicose Sérica (≥126 mg/dL)	8,3% (52/628)	11,7% (7/60)	12,7% (57/449)	6,8% (32/472)	10,0% (26/260)	5,6% (6/108)

Nos estudos de esquizofrenia não controlados e de prazo mais longo (principalmente os de extensão aberta), lurasidona foi associada à alteração média da glicose de +1,8 mg/dL na Semana 24 (n=355), +0,8 mg/dL na Semana 36 (n=299) e +2,3 mg/dL na Semana 52 (n=307).

Adolescentes
As alterações na glicemia foram semelhantes nos estudos clínicos conduzidos com adolescentes e adultos com esquizofrenia. No estudo de curto prazo e controlado por placebo em adolescentes, a alteração média de glicemia de jejum foi: -1,3 mg/mL para placebo (n=95), +0,1 mg/dL para 40 mg/dia (n=90), e +1,8 mg/dL para 80 mg/dia (n=92).

Monoterapia em Depressão Bipolar
Adultos

Os dados do estudo de curto prazo, de dose flexível, controlado por placebo, da monoterapia em depressão bipolar são apresentados na Tabela 6.

Tabela 6: Alteração da glicemia de jejum no estudo da monoterapia em depressão bipolar em adultos

	Placebo	**Lurasidona**	
		20 a 60 mg/dia	**80 a 120 mg/dia**
Alteração Média em Relação ao Período Basal (mg/dL)			
	n=148	**n=140**	**n=143**

Glicose Sérica	+1,8	-0,8	+1,8
Proporção dos Pacientes com Alterações para Valores ≥ 126 mg/dL			
Glicose Sérica (≥ 126 mg/dL)	4,3% (6/141)	2,2% (3/138)	6,4% (9/141)

No estudo de depressão bipolar aberto, não controlado e de prazo mais longo, pacientes que receberam lurasidona em monoterapia no estudo de curto prazo e continuaram o tratamento do estudo de prazo mais longo apresentaram alteração média da glicose de +1,2 mg/dL na Semana 24 (n=129).

Pacientes Pediátricos

As alterações na glicemia foram semelhantes nos estudos clínicos conduzidos com pacientes pediátricos (10-17 anos) e adultos com depressão bipolar. No estudo de 6 semanas e controlado por placebo em pacientes pediátricos, a alteração média da glicemia de jejum foi de +1,6 mg/mL para Lurasidona 20 a 80 mg/dia (n=145) e -0,5 mg/dL para placebo (n=145).

Terapia Adjuvante com Lítio ou Valproato em Depressão Bipolar

Os dados do estudo de curto prazo, de dose flexível, controlado por placebo, da terapia adjuvante em depressão bipolar são apresentados na Tabela 7.

Tabela 7: Alteração da glicemia de jejum nos estudos da terapia adjuvante em depressão bipolar em adultos

	Placebo	**Lurasidona 20 a 120 mg/dia**
Alteração Média em Relação ao Período Basal (mg/dL)		
	n=302	**n=319**
Glicose Sérica	-0,9	+1,2
Proporção dos Pacientes com Alterações para Valores ≥ 126 mg/dL		
Glicose Sérica (≥ 126 mg/dL)	1,0% (3/290)	1,3% (4/316)

Os pacientes foram randomizados para dose flexível de lurasidona 20 a 120 mg/dia ou placebo em terapia adjuvante a lítio ou valproato.

No estudo de depressão bipolar aberto, não controlado e de prazo mais longo, pacientes que receberam lurasidona em terapia adjuvante com lítio ou valproato no estudo de curto prazo e continuaram o tratamento do estudo de prazo mais longo apresentaram alteração média da glicose de +1,7 mg/dL na Semana 24 (n=88).

Dislipidemia

Foram observadas alterações lipídicas indesejáveis nos pacientes tratados com antipsicóticos atípicos.

Esquizofrenia

Adultos

Os dados agrupados dos estudos de curto prazo e controlados por placebo da esquizofrenia são apresentados na Tabela 8.

Tabela 8: Alteração de lipídeos de jejum em estudos de esquizofrenia em adultos

		Lurasidona				
	Placebo	**20 mg/dia**	**40 mg/dia**	**80 mg/dia**	**120 mg/dia**	**160 mg/dia**
Alteração Média em Relação ao Período Basal (mg/dL)						
	n=660	**n=71**	**n=466**	**n=499**	**n=268**	**n=115**
Colesterol Total	-5,8	-12,3	-5,7	-6,2	-3,8	-6,9
Triglicérides	-13,4	-29,1	-5,1	-13,0	-3,1	-10,6
Proporção de Pacientes com Alterações						
Colesterol Total (≥ 240 mg/dL)	5,3% (30/571)	13,8% (8/58)	6,2% (25/402)	5,3% (23/434)	3,8% (9/238)	4,0% (4/101)
Triglicérides (≥ 200 mg/dL)	10,1% (53/526)	14,3% (7/49)	10,8% (41/379)	6,3% (25/400)	10,5% (22/209)	7,0% (7/100)

Nos estudos de esquizofrenia não controlados e de prazo mais longo (principalmente os de extensão aberta), lurasidona foi associada à alteração média de colesterol total e triglicérides de -3,8 (n=356) e -15,1 (n=357) mg/dL na semana 24, -3,1 (n=303) e -4,8 (n=303) mg/dL na Semana 36 e -2,5 (n=307) e -6,9 (n=307) mg/dL na semana 52, respectivamente.

Adolescentes

No estudo de curto prazo e controlado por placebo em adolescentes, a alteração média de colesterol sérico de jejum foi: -9,6 mg/mL para placebo (n=95), -4,4 mg/dL para 40 mg/dia (n=89), e +1,6 mg/dL para 80 mg/dia (n=92); a alteração média de triglicérides séricos de jejum foi: +0,1 mg/dL para placebo (n=95), -0,6 mg/dL para 40 mg/dia (n=89), e +8,5 mg/dL para 80 mg/dia (n=92).

Monoterapia em Depressão Bipolar

Adultos

Os dados do estudo de curto prazo, de dose flexível, controlado por placebo, de monoterapia em depressão bipolar são apresentados na Tabela 9.

Tabela 9: Alteração de lipídeos de jejum no estudo de monoterapia em depressão bipolar em adultos

		Lurasidona	
	Placebo	**20 a 60 mg/dia**	**80 a 120 mg/dia**
Alteração Média em Relação ao Período Basal (mg/dL)			
	n=147	**n=140**	**n=144**
Colesterol total	-3,2	+1,2	-4,6

		Lurasidona	
	Placebo	**20 a 60 mg/dia**	**80 a 120 mg/dia**
Alteração Média em Relação ao Período Basal (mg/dL)			
Triglicérides	+6,0	+5,6	+0,4
Proporção de Pacientes com Alterações			
Colesterol total (≥ 240 mg/dL)	4,2% (5/118)	4,4% (5/113)	4,4% (5/114)
Triglicérides (≥ 200 mg/dL)	4,8% (6/126)	10,1% (12/119)	9,8% (12/122)

Os pacientes foram randomizados para dose flexível de lurasidona 20 a 60 mg/dia, lurasidona 80 a 120 mg/dia ou placebo.

No estudo de depressão bipolar não controlado, aberto e de prazo mais longo, os pacientes que receberam lurasidona em monoterapia por curto prazo e continuaram no estudo de prazo mais longo apresentaram alteração média de colesterol total e triglicérides de -0,5 (n=130) e -1,0 (n=130) mg/dL na Semana 24, respectivamente.

Pacientes Pediátricos

No estudo de 6 semanas e controlado por placebo em pacientes pediátricos, a alteração média de colesterol de jejum foi de -6,3 mg/mL para lurasidona 20 a 80 mg/dia (n=144) e -1,4 mg/dL para placebo (n=145); a alteração média de triglicérides de jejum foi de -7,6 mg/dL para lurasidona 20 a 80 mg/dia (n=144) e +5,9 mg/dL para placebo (n=145).

Terapia Adjuvante a Lítio ou Valproato em Depressão Bipolar

Os dados dos estudos de curto prazo, de dose flexível, controlados por placebo, da terapia adjuvante em depressão bipolar são apresentados na Tabela 10.

Tabela 10: Alteração de lipídeos de jejum nos estudos de terapia adjuvante em depressão bipolar em adultos

		Lurasidona
	Placebo	**20 a 120 mg/dia**
Alteração Média em Relação ao Período Basal (mg/dL)		
	n=303	**n=321**
Colesterol total	-2,9	-3,1
Triglicérides	-4,6	+4,6
Proporção de Pacientes com Alterações		
Colesterol total (≥ 240 mg/dL)	5,7% (15/263)	5,4% (15/276)
Triglicérides (≥ 200 mg/dL)	8,6% (21/243)	10,8% (28/260)

Os pacientes foram randomizados para dose flexível de lurasidona 20 a 120 mg/dia ou placebo em terapia adjuvante a lítio ou valproato.

No estudo não controlado, aberto e de prazo mais longo em depressão bipolar, os

pacientes que receberam lurasidona, em terapia adjuvante com lítio ou valproato no estudo de curto prazo e continuaram no estudo de prazo mais longo, apresentaram alteração média de colesterol total e triglicérides de -0,9 (n=88) e +5,3 (n=88) mg/dL na Semana 24, respectivamente.

Ganho de Peso
Foi observado ganho de peso com o uso de antipsicótico atípico. Recomenda-se a monitoração clínica do peso.

Esquizofrenia
Adultos

Os dados agrupados dos estudos de curto prazo e controlados por placebo de esquizofrenia são apresentados na Tabela 11.

O ganho de peso médio foi de +0,43 kg nos pacientes tratados com lurasidona em comparação a -0,02 kg nos pacientes que receberam placebo. A alteração do peso em relação ao Período Basal para a olanzapina foi de +4,15 kg e para a quetiapina de liberação prolongada foi de +2,09 kg nos Estudos 3 e 5, respectivamente.
A proporção de pacientes com aumento de peso corpóreo ≥ 7% (no Desfecho) foi de 4,8% nos pacientes tratados com lurasidona *versus* 3,3% nos pacientes que receberam placebo.

Tabela 11: Alteração média do peso (kg) em relação ao período basal nos estudos de esquizofrenia em adultos

		Lurasidona				
	Placebo (n=696)	**20 mg/dia (n=71)**	**40 mg/dia (n=484)**	**80 mg/dia (n=526)**	**120 mg/dia (n=291)**	**160 mg/dia (n=114)**
Todos os Pacientes	-0,02	-0,15	+0,22	+0,54	+0,68	+0,60

Nos estudos não controlados e de prazo mais longo em esquizofrenia (principalmente os de extensão aberta), lurasidona foi associada à alteração média do peso de -0,69 kg na Semana 24 (n=755), -0,59 kg na Semana 36 (n=443) e -0,73 kg na Semana 52 (n=377).

Adolescentes (≥ 15 anos de idade)
Dados do estudo de curto prazo, controlado por placebo em adolescentes com esquizofrenia são apresentados na Tabela 12. O ganho de peso médio foi de +0,3 kg (0,2 kg para 40 mg e 0,4 kg para 80 mg) nos pacientes tratados com lurasidona em comparação a +0,1 kg nos pacientes que receberam placebo. A proporção de pacientes com aumento de peso corpóreo ≥ 7% (no Desfecho) foi de 2,5% nos pacientes tratados com lurasidona (3,5% para 40 mg e 1,4% para 80 mg) *versus* 2,7% nos pacientes que receberam placebo.

Tabela 12: Alteração média do peso (kg) em relação ao período basal nos estudos de esquizofrenia em adolescentes (População de Segurança)

		Lurasidona	
	Placebo (n=76)	**40 mg/dia (n=86)**	**80 mg/dia (n=73)**
Todos os Pacientes	+0,1	+0,2	+0,4

Depressão Bipolar
Monoterapia

Adultos
Os dados do estudo de curto prazo, de dose flexível, controlado por placebo, de monoterapia em depressão bipolar são apresentados na Tabela 13. O ganho de peso médio foi de +0,29 kg nos pacientes tratados com lurasidona em comparação a -0,04 kg nos pacientes que receberam placebo. A proporção de pacientes com aumento de peso corpóreo ≥ 7% (no Desfecho) foi de 2,4% nos pacientes tratados com lurasidona *versus* 0,7% nos pacientes que receberam placebo.

Tabela 13: Alteração média do peso (kg) em relação ao período basal no estudo da monoterapia em depressão bipolar em adultos-

		Lurasidona	
	Placebo (n=151)	**20 a 60 mg/dia (n=143)**	**80 a 120 mg/dia (n=147)**
Todos os Pacientes	-0,04	+0,56	+0,02

Os pacientes foram randomizados para dose flexível de lurasidona 20 a 60 mg/dia, lurasidona 80 a 120 mg/dia ou placebo.

No estudo não controlado, aberto e de prazo mais longo em depressão bipolar, os pacientes que receberam lurasidona em monoterapia por curto prazo e continuaram no estudo de prazo mais longo apresentaram alteração média do peso de -0,02 kg na Semana 24 (n=130).

Pacientes Pediátricos (≥ 13 anos)
Os dados do estudo de 6 semanas, controlado por placebo, de depressão bipolar em pacientes pediátricos (10-17 anos) são apresentados na Tabela 14. O ganho de peso médio foi de +0,7 kg nos pacientes tratados com lurasidona em comparação a +0,4 kg nos pacientes que receberam placebo. A proporção de pacientes com aumento do peso corpóreo ≥ 7% (no Desfecho) foi de 2,9% nos pacientes tratados com lurasidona *versus* 4,5% para os pacientes que receberam placebo.

Tabela 14: Alteração média do peso (kg) em relação ao período basal no estudo de depressão bipolar em pacientes pediátricos (10-17 anos) (População de Segurança)

		Lurasidona
	Placebo (n=135)	**20 a 80 mg/dia (n=137)**
Todos os Pacientes	+0,4	+0,7

Terapia Adjuvante a Lítio ou Valproato
Os dados dos estudos de curto prazo, de dose flexível, controlados por placebo, da terapia adjuvante em depressão bipolar são apresentados na Tabela 15. O ganho de peso médio foi de +0,11 kg nos pacientes tratados com lurasidona em comparação a +0,16 kg nos que receberam placebo. A proporção de pacientes com aumento ≥ 7% do peso corpóreo (no Desfecho) foi de 3,1% nos pacientes tratados com lurasidona *versus* 0,3% nos que receberam placebo.

Tabela 15: Alteração média do peso (kg) em relação ao período basal nos estudos da terapia adjuvante em depressão bipolar em adultos

		Lurasidona
	Placebo (n=307)	**20 a 120 mg/dia (n=327)**
Todos os Pacientes	+0,16	+0,11

Os pacientes foram randomizados para dose flexível de lurasidona 20 a 120 mg/dia ou placebo em terapia adjuvante a lítio ou valproato.

No estudo não controlado, aberto e de prazo mais longo em depressão bipolar, os pacientes que foram tratados com lurasidona, em terapia adjuvante com lítio ou valproato por curto prazo e continuaram no estudo de prazo mais longo, apresentaram alteração média do peso de +1,28 kg na Semana 24 (n=86).

Hiperprolactinemia
Como ocorre com outros medicamentos que antagonizam os receptores dopaminérgicos D_2, lurasidona eleva os níveis de prolactina.

Esquizofrenia
Adultos

Nos estudos de curto prazo e controlados por placebo em esquizofrenia, a alteração mediana do Período Basal ao desfecho nos níveis de prolactina nos pacientes tratados com lurasidona foi de +0,4 ng/mL e -1,9 ng/mL nos pacientes que receberam placebo. A alteração mediana do Período Basal ao desfecho em homens foi de +0,5 ng/mL e em mulheres, de -0,2 ng/mL para os pacientes tratados com lurasidona. As alterações medianas da prolactina por dose são mostradas na Tabela 16.

Tabela 16: Alteração mediana da prolactina (ng/mL) em relação ao período basal nos estudos de esquizofrenia em adultos

		Lurasidona				
	Placebo	**20 mg/dia**	**40 mg/dia**	**80 mg/dia**	**120 mg/dia**	**160 mg/dia**
Todos os Pacientes	-1,9 (n=672)	-1,1 (n=70)	-1,4 (n=476)	-0,2 (n=495)	+3,3 (n=284)	+3,3 (n=115)
Mulheres	-5,1 (n=200)	-0,7 (n=19)	-4,0 (n=149)	-0,2 (n=150)	+6,7 (n=70)	+7,1 (n=36)
Homens	-1,3 (n=472)	-1,2 (n=51)	-0,7 (n=327)	-0,2 (n=345)	+3,1 (n=214)	+2,4 (n=79)

A proporção de pacientes com elevações da prolactina ≥ 5x o limite superior da normalidade (LSN) foi de 2,8% nos pacientes tratados com lurasidona *versus* 1,0% nos que receberam placebo. A proporção de mulheres com elevações da prolactina ≥ 5x LSN foi de 5,7% nas tratadas com lurasidona *versus* 2,0% nas que receberam placebo. A proporção de homens com elevações da prolactina ≥ 5x LSN foi de 1,6% *versus* 0,6% nos que receberam placebo.
Nos estudos não controlados e de prazo mais longo da esquizofrenia (principalmente os

de extensão aberta), lurasidona foi associado à alteração mediana da prolactina de -0,9 ng/mL na Semana 24 (n=357), -5,3ng/mL na Semana 36 (n=190) e -2,2 ng/mL na Semana 52 (n=307).

Adolescentes
No estudo de curto prazo e controlado por placebo em esquizofrenia em adolescentes, a alteração mediana do Período Basal ao desfecho nos níveis de prolactina nos pacientes tratados com lurasidona foi de +1,1 ng/mL e +0,1 ng/mL nos pacientes que receberam placebo. A alteração mediana do Período Basal ao desfecho em homens foi de +1,0 ng/mL e em mulheres, de +2,6 ng/mL para os pacientes tratados com lurasidona. As alterações medianas da prolactina por dose são mostradas na Tabela 17.

Tabela 17: Alteração mediana da prolactina (ng/mL) em relação ao período basal nos estudos de esquizofrenia em adultos

		Lurasidona	
	Placebo	**20 mg/dia**	**40 mg/dia**
Todos os Pacientes	+0,10 (n=103)	+0,75 (n=102)	+1,20 (n=99)
Mulheres	+0,70 (n=39)	+0,60 (n=42)	+4,40 (n=33)
Homens	0,00 (n=64)	+0,75 (n=60)	+1,00 (n=66)

A proporção de pacientes com elevações da prolactina ≥ 5x o limite superior da normalidade (LSN) foi de 0,5% nos pacientes tratados com lurasidona *versus* 1,0% nos que receberam placebo. A proporção de mulheres com elevações da prolactina ≥ 5x LSN foi de 1,3% nas tratadas com lurasidona *versus* 0% nas que receberam placebo. A proporção de homens com elevações da prolactina ≥ 5x LSN foi de 0% *versus* 1,6% nos que receberam placebo.

Depressão Bipolar
Monoterapia
Adultos

A alteração mediana do Período Basal ao desfecho nos níveis de prolactina, no estudo de curto prazo, de dose flexível, controlado por placebo, da monoterapia em depressão bipolar, foi de +1,7 ng/mL e +3,5 ng/mL com lurasidona 20 a 60 mg/dia e 80 a 120 mg/dia, respectivamente, em comparação a +0,3 ng/mL com os pacientes que receberam ~~o~~ placebo. A alteração mediana do Período Basal ao desfecho em homens foi de +1,5 ng/mL e em mulheres, de +3,1 ng/mL. As alterações medianas da prolactina por intervalo de dose são mostradas na Tabela 18.

Tabela 18: Alteração mediana da prolactina (ng/mL) em relação ao período basal no estudo da monoterapia em depressão bipolar em adultos

		Lurasidona	
	Placebo	**20 a 60 mg/dia**	**80 a 120 mg/dia**
Todos os Pacientes	+0,3 (n=147)	+1,7 (n=140)	+3,5 (n=144)
Mulheres	0,0 (n=82)	+1,8 (n=78)	+5,3 (n=88)
Homens	+0,4 (n=65)	+1,2 (n=62)	+1,9 (n=56)

Os pacientes foram randomizados para dose flexível de lurasidona 20 a 60 mg/dia, lurasidona 80 a 120 mg/dia ou placebo.

A proporção de pacientes com elevações da prolactina ≥ 5x o limite superior da normalidade (LSN) foi de 0,4% nos pacientes tratados com lurasidona *versus* 0,0% nos pacientes que receberam placebo. A proporção de mulheres com elevações da prolactina ≥ 5x LSN foi de 0,6% nas tratadas com lurasidona *versus* 0% nas que receberam placebo. A proporção de homens com elevações da prolactina ≥ 5x LSN foi de 0% *versus* 0% nos que receberam placebo.
No estudo não controlado, aberto e de prazo mais longo em depressão bipolar, os pacientes que foram tratados com lurasidona em monoterapia por curto prazo e continuaram no estudo de prazo mais longo apresentaram alteração mediana da prolactina de -1,15 ng/mL na Semana 24 (n=130).

Pacientes Pediátricos
A alteração mediana do Período Basal ao desfecho nos níveis de prolactina, no estudo de 6 semanas, controlado por placebo, da depressão bipolar em pacientes pediátricos (10-17 anos), foi de +1,10 ng/mL nos pacientes tratados com lurasidona em comparação a +0,50 ng/mL nos pacientes que receberam placebo. A alteração mediana do Período Basal ao desfecho em homens foi de +0,85 ng/mL e em mulheres, de +2,50 ng/mL. As alterações medianas da prolactina por intervalo de dose são mostradas na Tabela 19.

Tabela 19: Alteração mediana da prolactina (ng/mL) em relação ao período basal no estudo da depressão bipolar em pacientes pediátricos

		Lurasidona
	Placebo	**20 a 80 mg/dia**
Todos os Pacientes	+0,50 (n=157)	+1,10 (n=165)
Mulheres	+0,55 (n=78)	+2,50 (n=83)
Homens	+0,50 (n=79)	+0,85 (n=82)

A proporção de pacientes com elevações da prolactina ≥ 5x o limite superior da normalidade (LSN) foi de 0% nos pacientes tratados com lurasidona *versus* 0,6% nos pacientes que receberam placebo. A proporção de mulheres com elevações da prolactina ≥ 5x LSN foi de 0% nas tratadas com lurasidona *versus* 1,3% nas que receberam placebo. Nenhum homem no grupo de tratamento com lurasidona ou placebo apresentou elevação

da prolactina ≥ 5x LSN.

Terapia Adjuvante a Lítio ou Valproato em Depressão Bipolar
A alteração mediana do Período Basal ao desfecho nos níveis da prolactina, nos estudos de curto prazo, de dose flexível, controlado por placebo, de terapia adjuvante em depressão bipolar foi de +2,8 ng/mL com lurasidona 20 a 120 mg/dia em comparação a 0,0 ng/mL nos pacientes que receberam placebo. A alteração mediana do Período Basal ao desfecho em homens foi de +2,4 ng/mL e em mulheres, de +3,2 ng/mL. As alterações medianas da prolactina no intervalo de dose são mostradas na Tabela 20.

Tabela 20: Alteração mediana da prolactina (ng/mL) em relação ao período basal nos estudos de terapia adjuvante em depressão bipolar em adultos

	Placebo	**Lurasidona 20 a 120 mg/dia**
Todos os Pacientes	0,0 (n=301)	+2,8 (n=321)
Mulheres	+0,4 (n=156)	+3,2 (n=162)
Homens	-0,1 (n=145)	+2,4 (n=159)

Os pacientes foram randomizados para dose flexível de lurasidona 20 a 120 mg/dia ou placebo em terapia adjuvante a lítio ou valproato.

A proporção de pacientes com elevações da prolactina ≥ 5x do limite superior da normalidade (LSN) foi de 0,0% nos pacientes tratados com lurasidona *versus* 0,0% nos que receberam placebo. A proporção de mulheres com elevações da prolactina ≥ 5x do LSN foi de 0% nas tratadas com lurasidona *versus* 0% nas que receberam placebo. A proporção de homens com elevações da prolactina ≥ 5x LSN foi de 0% *versus* 0% nos que receberam placebo.
No estudo não controlado, aberto e de prazo mais longo em depressão bipolar, os pacientes que foram tratados com lurasidona, em terapia adjuvante com lítio ou valproato por curto prazo e continuaram no estudo de prazo mais longo, apresentaram alteração mediana da prolactina de -2,9 ng/mL na Semana 24 (n=88).

Hipotensão Ortostática e Síncope
A lurasidona pode causar hipotensão ortostática, talvez devido ao seu antagonismo no receptor α1-adrenérgico. A lurasidona deve ser usada com cautela em pacientes com doença cardiovascular conhecida (p. ex., insuficiência cardíaca, histórico de infarto do miocárdio, isquemia ou anormalidades da condução), doença vascular cerebral ou condições que predispõem o paciente à hipotensão (p. ex., desidratação, hipovolemia e tratamento com medicamentos anti-hipertensivos). A monitoração dos sinais vitais ortostáticos deve ser considerada nos pacientes vulneráveis à hipotensão.

Convulsões
Como ocorre com outros medicamentos antipsicóticos, a lurasidona deve ser usada com cautela nos pacientes com história de convulsão ou com condições que diminuem o limiar convulsivo, p. ex., demência de Alzheimer.
As condições que diminuem o limiar convulsivo podem ser mais prevalentes nos pacientes com 65 anos ou mais.

Fertilidade, gravidez e lactação

Gravidez (categoria B)
Não existem estudos adequados e bem-controlados em mulheres grávidas. As pacientes devem ser orientadas a notificar o seu médico se engravidarem ou pretenderem engravidar durante o tratamento com lurasidona. A lurasidona só deve ser usada durante a gravidez se o benefício potencial justificar o risco potencial ao feto.

Os recém-nascidos expostos a medicamentos antipsicóticos durante o terceiro trimestre de gravidez correm risco de sintomas extrapiramidais e/ou de abstinência após o parto. Há relatos de agitação, hipertonia, hipotonia, tremor, sonolência, desconforto respiratório e transtorno alimentar nesses recém-nascidos. Essas complicações variaram em gravidade; enquanto em alguns casos os sintomas foram auto-limitados, em outros, os recém-nascidos necessitaram de suporte em unidade de terapia intensiva e hospitalização prolongada.

Este medicamento não deve ser usado por mulheres grávidas sem a orientação do médico ou do dentista.

Fertilidade
Os estudos em animais demonstraram vários efeitos sobre a fertilidade, principalmente relacionados ao aumento da prolactina, que não são considerados relevantes para a reprodução humana.

Aleitamento materno
A lurasidona foi excretada no leite de ratas durante a lactação. Não se sabe se lurasidona ou os seus metabólitos são excretados no leite materno de humanos. A amamentação em mulheres que recebem lurasidona deve ser considerada apenas se o benefício potencial justificar o risco potencial para a criança.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas
Os pacientes devem ter cuidado ao operar maquinário perigoso, incluindo veículos motorizados, até estarem razoavelmente certos de que a terapia com lurasidona não os afeta de maneira negativa.
Nos estudos clínicos, sonolência (inclui as terminologias de eventos adversos: hipersonia, hipersonolência, sedação e sonolência) foi reportada como reação adversa associada ao uso de Latuda® (Ver Reações Adversas).

Dados de segurança pré-clínica

Toxicidade reprodutiva
Não foram observados efeitos adversos ao desenvolvimento em um estudo em que ratas prenhes receberam lurasidona durante o período da organogênese e continuaram até o desmame nas doses até 10 mg/kg/dia; essa dose produziu níveis plasmáticos (AUC) 1,3 vezes a dose máxima recomendada para humanos (DMRH) de 160 mg/dia.
Não foram observados efeitos teratogênicos nos estudos em que ratas e coelhas prenhes receberam a lurasidona durante o período da organogênese nas doses até 25 e 50 mg/kg/dia, respectivamente. Essas doses produziram níveis plasmáticos (AUC) 3,7 e 0,6 vezes, em ratos e coelhos, respectivamente, a DMRH de 160 mg/dia.

Irregularidades no ciclo estral foram observadas em ratas que receberam lurasidona por via oral nas doses de 1,5, 15 ou 150 mg/kg/dia por 15 dias consecutivos antes do acasalamento, durante o período de acasalamento, e até o dia 7 de gestação. A dose sem efeito de 0,1 mg/kg é aproximadamente 0,006 vezes a DMRH de 160 mg/dia com base na área de superfície corpórea. A fertilidade foi reduzida apenas na dose mais elevada e isso se mostrou reversível após um período de 14 dias sem o medicamento. A dose sem efeito em redução da fertilidade foi de 15 mg/kg, que é igual a DMRH com base na área de superfície corpórea.
A fertilidade não foi afetada em ratos machos tratados por via oral com a lurasidona por 64 dias consecutivos antes do acasalamento e durante o período de acasalamento nas doses até 150 mg/kg/dia (9 vezes a DMRH com base na área de superfície corpórea).

Mutagenicidade
A lurasidona não foi genotóxica no teste de Ames, no teste de aberração cromossômica *in vitro* em células CHL (Pulmão de Hamster Chinês) ou no teste de micronúcleo de medula óssea de camundongos *in vivo*.

Carcinogenicidade
Foram conduzidos estudos de carcinogenicidade por toda a vida em camundongos ICR e ratos Sprague-Dawley. A lurasidona foi administrada por via oral nas doses de 30, 100, 300 ou 650 (a dose alta foi reduzida de 1.200 em macho) mg/kg/dia para camundongos ICR e 3, 12 ou 36 (dose alta reduzida de 50) mg/kg/dia para ratos Sprague-Dawley.

No estudo em camundongos, houve incidências aumentadas de tumores malignos em glândula mamária e adenomas em glândula hipofisária nas fêmeas em todas as doses; a menor dose testada resultou em níveis plasmáticos (AUC) aproximadamente iguais aos observados em humanos que receberam a DMRH de 160 mg/dia. Não foram observados aumentos dos tumores em camundongos machos até a maior dose testada, que resultou em níveis plasmáticos (AUC) 14 vezes maiores aos observados em humanos que receberam a DMRH.

Em ratos, houve maior incidência de carcinomas de glândula mamária nas fêmeas das duas doses mais elevadas; a dose sem efeito de 3 mg/kg resultou em níveis plasmáticos (AUC) 0,4 vezes maiores aos observados em humanos que receberam a DMRH. Não foram observados aumentos dos tumores em ratos machos até a maior dose testada, que resultou em níveis plasmáticos (AUC) 6 vezes maiores aos observados em humanos que receberam a DMRH.

Ocorreram alterações proliferativas e/ou neoplásicas nas glândulas mamárias e na hipófise de roedores, que são consideradas mediadas pela prolactina, após a administração crônica de medicamentos antipsicóticos. A relevância dessa incidência aumentada de tumores da hipófise ou de glândulas mamárias mediados pela prolactina em roedores, em termos de risco para humanos, é desconhecida.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Efeitos sobre a Lurasidona
A lurasidona não é um substrato das enzimas CYP1A1, CYP1A2, CYP2A6, CYP4A11, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 ou CYP2E1. Isso sugere que é improvável que haja uma interação da lurasidona com medicamentos que sejam

inibidores ou indutores dessas enzimas.

A lurasidona é predominantemente metabolizada pela CYP3A4; têm sido observada interação da lurasidona com inibidores ou indutores potentes e moderados dessa enzima (Tabela 2115). A lurasidona é contraindicada com inibidores ou indutores potentes dessa enzima.

Inibidores CYP3A4
O uso da lurasidona é contraindicado com inibidores fortes da CYP3A4 (ex: boceprevir, claritromicia, cobicistat, indinavir, itraconazol, cetoconazol, nefazodona, nelfinavir, posaconazol, ritonavir, saquinavir, telaprevir, telitromicina, voriconazol). A coadministração de lurasidona com cetoconazol, inibidor forte da CYP3A4, resultou em aumento de 9 e 7 vezes da exposição a lurasidona (ver tabela 21).

A coadministração de lurasidona com medicamentos inibidores moderados da CYP3A4 (ex: diltiazem, eritromicina, fluconazol, verapamil) podem aumentar a exposição a lurasidona. Inibidores moderados da CYP3A4 podem resultar em aumento de 2-5 vezes a exposição aos substratos da CYP3A4.

A coadministração de lurasidona com diltiazem (formulação de liberação modificada), um inibidor moderado da CYP3A4, resultou em aumento de 2,2 e 2,4 vezes a exposição de lurasidona (ver tabela 21). O uso da formulação de diltiazem de liberação imediata pode resultar em grande aumento da exposição a lurasidona.

Indutores da CYP3A4
O uso da lurasidona é contraindicado com indutores fortes da CYP3A4 (ex: carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, rifampicina, Erva-de-São-João (*Hypericum perforatum*) (ver tabela 21).

A coadministração de lurasidona com rifampicina, um inibidor forte da CYP3A4, resultou na diminuição de 6 vezes na exposição a lurasidona.

A coadministração de lurasidona com indutores da CYP3A4 fracos (ex: armodafinila, amprenavir, aprepitanto, prednisona, rufinamida) ou moderados (ex: bosentana, efavirenz, etravirina, modafinil, nafcilina) podem resultar em redução < 2 vezes na exposição a lurasidona durante sua coadministração e por até 2 semanas após a descontinuação dos indutores fracos ou moderados da CYP3A4.

Quando a lurasidona for coadministrada com indutores fracos ou moderados da CYP3A4, a eficácia de lurasidona deve ser cuidadosamente monitorada e o ajuste de dose pode ser necessário.

Lítio: Não é necessário ajustar a dose da lurasidona quando usada concomitantemente ao lítio.

Valproato: Ainda não foi conduzido um estudo exclusivo da interação medicamentosa de valproato e lurasidona. Com base nos dados farmacocinéticos dos estudos da lurasidona em depressão bipolar, os níveis do valproato não foram afetados pela lurasidona e as concentrações da lurasidona não foram afetadas pelo valproato. Não é necessário ajustar a dose da lurasidona quando usada concomitantemente ao valproato.

Tabela 21: Impacto de outros medicamentos na farmacocinética da lurasidona

Medicamento administrado concomitantemente	Esquema de Dose		Efeito na Farmacocinética da LUR		Recomendação
	Medicamento administrado concomitantemente	LUR	$C_{máx}$	AUC	
Cetoconazol **(inibidor potente da CYP3A4)**	400 mg/dia por 5 dias	Dose única de 10 mg	6,8 vezes a LUR sozinha	9 vezes a LUR sozinha	Administração concomitante da LUR é contraindicada
Diltiazem **(inibidor moderado da CYP3A4)**	240 mg/dia por 5 dias	Dose única de 20 mg	2,1 vezes a LUR sozinha	2,2 vezes a LUR sozinha	Dose da LUR não deve exceder 80 mg/dia± se administrada concomitantemente
Rifampicina **(indutor potente da CYP3A4)**	600 mg/dia por 8 dias	Dose única de 40 mg	1/7 da LUR sozinha	1/5 da LUR sozinha	Administração concomitante da LUR é contraindicada
Lítio	600 mg 2x/dia por 8 dias	120 mg/dia por 8 dias	0,9 vezes a LUR sozinha	1,1 vezes a LUR sozinha	Não é necessário o ajuste da dose da LUR

LUR: Lurasidona.

Efeitos sobre o medicamento administrado concomitantemente

Digoxina (substrato da P-gp): A administração concomitante da lurasidona (120 mg/dia) no estado de equilíbrio com uma dose única da digoxina (0,25 mg) aumentou a $C_{máx}$ e a $AUC_{(0-24)}$ da digoxina em aproximadamente 9% e 13%, respectivamente, em relação à digoxina isoladamente. O ajuste da dose da digoxina não é necessário quando administrada concomitantemente à lurasidona.

Lítio: A administração concomitante da lurasidona (120 mg/dia) e do lítio (1.200 mg/dia) no estado de equilíbrio resultou em valores médios de $C_{máx}$ do lítio equivalentes no Dia 4 (0,65 mmol/L) e no Dia 8 (0,75 mmol/L) e manutenção do intervalo terapêutico para o lítio (0,6 a 1,2 mmol/L). O ajuste da dose do lítio não é necessário quando administrado concomitantemente à lurasidona.

Midazolam (substrato da CYP3A4): A administração concomitante da lurasidona (120 mg/dia) no estado de equilíbrio com uma dose única de 5 mg de midazolam aumentou a $C_{máx}$ e a $AUC_{(0-24)}$ do midazolam em aproximadamente 21% e 44%, respectivamente, em relação ao midazolam isoladamente. O ajuste da dose do midazolam não é necessário quando administrado concomitantemente à lurasidona.

Contraceptivo Oral (estrogênio/progesterona): A administração concomitante da lurasidona (40 mg/dia) no estado de equilíbrio com contraceptivo oral (CO) contendo

etinilestradiol e norelgestimato resultou em $AUC_{(0-24)}$ e $C_{máx}$ equivalentes do etinilestradiol e da norelgestromina em relação à administração de contraceptivo oral isoladamente. Além disso, os níveis de globulina de ligação a hormônio sexual não foram afetados de maneira significativa pela administração concomitante da lurasidona e do contraceptivo oral. O ajuste da dose do contraceptivo oral não é necessário quando administrado concomitantemente à lurasidona.

Valproato: Não é necessário ajustar a dose do valproato quando administrado concomitantemente à lurasidona.

Interações com alimentos
Toranja (suco e fruta) deve ser evitada nos pacientes em tratamento com lurasidona por poder inibir a CYP3A4 e alterar as concentrações de lurasidona.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Armazenar os comprimidos revestidos de Latuda® em temperatura ambiente (15 - 30°C). A data de validade é de 48 meses a partir da data de fabricação impressa no cartucho.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.
Não use o medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde o medicamento em sua embalagem original.

Latuda® 20 mg é um comprimido revestido redondo, branco a quase branco, com a inscrição "L20" em uma das faces.

Latuda® 40 mg é um comprimido revestido redondo, branco a quase branco, com a inscrição "L40" em uma das faces.

Latuda® 80 mg é um comprimido revestido oval, na cor verde clara, com a inscrição "L80" em uma das faces.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Esquizofrenia

Adultos
A dose inicial recomendada é de 40 mg uma vez ao dia. A titulação de dose inicial não é necessária. Latuda® demonstra ser eficaz no intervalo de dose de 40 mg a 160 mg ao dia. A dose máxima recomendada é de 160 mg por dia. Latuda® deve ser administrado com alimentos (no mínimo 350 calorias). Pacientes devem ser tratados com a menor dose efetiva. O aumento da dose deve ser baseado no julgamento do médico e na resposta clínica observada. Os pacientes que receberam a lurasidona para o tratamento da esquizofrenia podem continuar a terapia de manutenção na mesma dose.

Adolescentes (15 a 17 anos)

A dose inicial recomendada é de 40 mg uma vez ao dia. A titulação de dose inicial não é necessária. Latuda® demonstra ser eficaz no intervalo de dose de 40 mg a 80 mg ao dia. A dose máxima recomendada é de 80 mg por dia. Pacientes devem ser tratados com a menor dose efetiva. O aumento da dose deve ser baseado no julgamento do médico e na resposta clínica observada. Latuda® deve ser administrado com alimentos (no mínimo 350 calorias).

A eficácia e segurança do tratamento a longo prazo com Latuda® não foram sistematicamente avaliadas em pacientes com esquizofrenia. Caso o médico prescreva o uso de Latuda® por períodos extensos para pacientes adolescentes com esquizofrenia, avaliações periódicas devem ser realizadas para verificar a utilidade a longo prazo do medicamento.

Episódios Depressivos Associados ao Transtorno Bipolar I

Adultos
A dose inicial recomendada é de 20 mg uma vez ao dia em monoterapia ou em terapia adjuvante com lítio ou valproato. A titulação de dose inicial não é necessária. Latuda® demonstra ser eficaz no intervalo de dose de 20 mg a 120 mg ao dia em monoterapia ou em terapia adjuvante com lítio ou valproato. Latuda® deve ser administrado com alimentos (no mínimo 350 calorias).

Pacientes Pediátricos (13 a 17 anos)
A dose inicial recomendada é de 20 mg uma vez ao dia em monoterapia. A titulação de dose inicial não é necessária. A dose pode ser aumentada após duas semanas de tratamento, com base na resposta clínica do paciente. Latuda® demonstra ser eficaz no intervalo de dose de 20 mg a 80 mg ao dia em monoterapia. A dose máxima recomendada é de 80 mg por dia. Pacientes devem ser tratados com a menor dose efetiva. O aumento de dose deve ser baseado no julgamento do médico e na resposta clínica observada. Latuda® deve ser administrado com alimentos (no mínimo 350 calorias).

A eficácia e segurança do tratamento a longo prazo com Latuda® não foram sistematicamente avaliadas em pacientes com depressão bipolar. Caso o médico prescreva o uso de Latuda® por períodos extensos para pacientes pediátricos com depressão bipolar, avaliações periódicas devem ser realizadas para verificar a utilidade a longo prazo do medicamento.

Troca de Antipsicóticos
Dados foram coletados em um estudo aberto para avaliar a troca de outros antipsicóticos para Latuda® em pacientes com esquizofrenia estáveis, mas sintomáticos. A dose inicial recomendada da lurasidona é de 40 mg ao dia ao realizar a troca de diferentes medicamentos antipsicóticos em pacientes adultos com esquizofrenia. Recomenda-se uma redução gradual cruzada para realizar a troca de outros medicamentos antipsicóticos para lurasidona em pacientes sintomáticos. A titulação de dose inicial não é necessária.

População pediátrica
A segurança e a eficácia em pacientes pediátricos ainda não foram estabelecidas.

Idosos

Os estudos clínicos da lurasidona no tratamento da esquizofrenia não incluíram números de pacientes de 65 anos ou mais suficientes para determinar se eles respondem ou não de maneira diferente dos pacientes mais jovens. Em pacientes idosos com psicose (65 a 85 anos), as concentrações da lurasidona (20 mg/dia) foram semelhantes às dos indivíduos jovens.

Comprometimento Renal
Recomenda-se o ajuste da dose em pacientes com comprometimento renal moderado (depuração da creatinina: 30 a < 50 mL/min) e grave (depuração da creatinina < 30 mL/min). A dose inicial recomendada é de 20 mg. A dose para esses pacientes não deve exceder 80 mg/dia.

Após a administração de uma dose única de 40 mg a pacientes com comprometimento renal leve, moderado e grave, a $C_{máx}$ média aumentou em 40%, 92% e 54%, respectivamente, e a $AUC_{(0-\infty)}$ média aumentou em 53%, 91% e 2 vezes, respectivamente, em comparação aos indivíduos saudáveis correspondentes.

Dados em pacientes com comprometimento renal são limitados e baseados em análises farmacocinéticas.

Comprometimento Hepático
Recomenda-se o ajuste da dose em pacientes com comprometimento hepático moderado (Pontuação de *Child Pugh* = 7 a 9). A dose inicial recomendada é de 20 mg. A dose em pacientes com comprometimento hepático moderado não deve exceder 80 mg/dia. Latuda® não deve ser administrado em pacientes com comprometimento hepático severo (Pontuação de *Child Pugh* = 10 a 15) a menos que os benefícios sejam superiores aos potenciais riscos. É aconselhado o monitoramento médico se Latuda® for utilizado em pacientes com comprometimento hepático severo.

Em um estudo de dose única de 20 mg, a $AUC_{(0-última)}$ média da lurasidona foi 1,5 vezes maior nos sujeitos com comprometimento hepático leve (Classe A de *Child-Pugh*), 1,7 vezes maior nos com comprometimento hepático moderado (Classe B de *Child-Pugh*) e 3 vezes maior nos com comprometimento hepático grave (Classe C de *Child-Pugh*) em comparação aos valores para indivíduos saudáveis correspondentes. A $C_{máx}$ média foi 1,3, 1,2 e 1,3 vezes maior para os pacientes com insuficiência hepática leve, moderada e grave, respectivamente, em comparação aos valores para indivíduos saudáveis correspondentes.

Dados em pacientes com comprometimento hepático são limitados e baseados em análises farmacocinéticas.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Esquizofrenia

Adultos

Estudos de Curto Prazo

Os achados a seguir baseiam-se nos estudos pré-comercialização de curto prazo e controlados por placebo em esquizofrenia nos quais a lurasidona foi administrada em doses diárias que variaram de 20 a 160 mg (n=2.111).

Os eventos adversos mais comuns (incidência ≥ 5% e, no mínimo, duas vezes a taxa do placebo) nos pacientes tratados com a lurasidona foram sonolência, acatisia, náusea e parkinsonismo.

Os eventos adversos reportados durante o tratamento de lurasidona (incidência ≥ 2%, arredondadas para a porcentagem mais próxima, e incidência da lurasidona maior que a do placebo) ocorridas durante a terapia aguda (até 6 semanas nos pacientes com esquizofrenia) são mostradas na Tabela 22.

Tabela 22: Eventos adversos em 2% ou mais dos pacientes adultos tratados com lurasidona e ocorridos em incidência maior do que nos pacientes que receberam placebo nos estudos de curto prazo em esquizofrenia

Classe, sistema ou órgão Termo derivado de dicionário	**Porcentagem de Pacientes que Relataram Reação**	
	Placebo (N=971)	**Todos os Grupos lurasidona (N=2.111)**
Distúrbios Gastrintestinais		
Náuseas	5	9
Vômitos	5	7
Dispepsia	4	5
Distúrbios Musculoesqueléticos e do Tecido Conjuntivo		
Dor nas Costas	2	3
Distúrbios do Sistema Nervoso		
Sonolência*	6	14
Acatisia	3	12
Parkinsonismo**	5	9
Tontura	2	4
Distonia***	1	4
Transtornos Psiquiátricos		
Insônia	9	10
Agitação	4	5

Obs.: Os números foram arredondados para o número inteiro mais próximo.
* Sonolência inclui os termos de evento adverso: hipersonia, sedação e sonolência.
** Parkinsonismo inclui os termos de evento adverso: bradicinesia, rigidez em roda dentada, sialorreia, transtorno extrapiramidal, hipocinesia, rigidez muscular, parkinsonismo, retardo psicomotor ou tremor.
*** Distonia inclui os termos de evento adverso: distonia, crise oculogírica, distonia oromandibular, espasmo da língua, torcicolo e trismo.

Estudos de Longo Prazo
Nos estudos de longo prazo (≥ 24 semanas) que demonstraram eficácia no longo prazo com a lurasidona em adultos com esquizofrenia (N=768), as reações adversas ≥10% nos pacientes tratados com a lurasidona foram sonolência, insônia, acatisia e náuseas.

Adolescentes

Estudos de Curto Prazo

Os achados a seguir baseiam-se nos estudos pré-comercialização de curto prazo e controlados por placebo em esquizofrenia nos quais a lurasidona foi administrada em doses diárias que variaram de 40 a 80 mg em adolescentes com idades entre 13 e 17 anos (n=326).

Os eventos adversos mais comuns (incidência ≥ 5% e, no mínimo, duas vezes a taxa do placebo) nos pacientes tratados com a lurasidona foram sonolência, náusea, acatisia e vômitos.

Os eventos adversos reportados durante o tratamento de lurasidona (incidência ≥ 2%, arredondadas para a porcentagem mais próxima, e incidência da lurasidona maior que a do placebo) ocorridas durante a terapia aguda (até 6 semanas nos pacientes com esquizofrenia) são mostradas na Tabela 23.

Tabela 23: Eventos adversos em 2% ou mais dos pacientes adolescentes tratados com lurasidona e ocorridos em incidência maior do que nos pacientes que receberam placebo nos estudos de curto prazo em esquizofrenia

Classe, sistema ou órgão Termo derivado de dicionário	**Porcentagem de Pacientes que Relataram Reação**	
	Placebo (N=112)	**Todos os Grupos lurasidona (N=214)**
Distúrbios Gastrintestinais		
Náuseas	3	14
Vômitos	2	8
Diarreia	< 1	4
Xerostomia	0	2
Infecções e Infestações		
Infecção viral*	6	10
Distúrbios do Sistema Nervoso		
Sonolência**	7	15
Acatisia	2	9
Tontura	< 1	5

Obs.: Os números foram arredondados para o número inteiro mais próximo.
* Infecção viral inclui os termos de evento adverso: nasofaringite, gripe, infecção viral, infecção do trato respiratório superior.
** Sonolência inclui os termos de evento adverso: hipersonia, sedação e sonolência.

Depressão Bipolar

Adultos
Monoterapia
Estudos de Curto Prazo
Os achados a seguir baseiam-se no estudo pré-comercialização de curto prazo e controlado por placebo em depressão bipolar em que a lurasidona foi administrada em doses diárias que variaram de 20 a 120 mg (n=331).

Os eventos adversos mais comuns (incidência ≥ 5% e, no mínimo, duas vezes a taxa do placebo) nos pacientes tratados com a lurasidona foram acatisia e parkinsonismo.

As reações adversas associadas ao uso da lurasidona (incidência ≥ 2%, arredondadas para

a porcentagem mais próxima e incidência da lurasidona maior que a do placebo) ocorridas durante a terapia aguda (até 6 semanas nos pacientes com depressão bipolar - monoterapia) são mostradas na Tabela 24.

Tabela 24: Eventos adversos (emergentes do tratamento) em 2% ou mais dos pacientes adultos tratados com lurasidona (monoterapia) e ocorridas em incidência maior do que nos que receberam placebo no estudo de curto prazo em depressão bipolar

Classe, Sistema ou Órgão Termo derivado de dicionário	**Porcentagem de Pacientes que Relataram Reação**	
	Placebo (N=168)	**Todos os Grupos lurasidona (N=331)**
Distúrbios Gastrintestinais		
Náuseas	8	14
Boca Seca	4	5
Vômitos	2	4
Diarreia	2	4
Infecções e Infestações		
Nasofaringite	1	4
Distúrbios Musculoesqueléticos e do Tecido Conjuntivo		
Sonolência*	7	11
Acatisia	2	9
Parkinsonismo**	2	6
Transtornos Psiquiátricos		
Ansiedade	1	4

Obs.: Os números foram arredondados para o número inteiro mais próximo.

* Sonolência inclui os termos de evento adverso: hipersonia, hipersonolência, sedação e sonolência.

** Parkinsonismo inclui os termos de evento adverso: bradicinesia, rigidez em roda dentada, sialorreia, transtorno extrapiramidal, reflexo glabelar anormal, hipocinesia, rigidez muscular, parkinsonismo, retardo psicomotor e tremor.

Terapia Adjuvante a Lítio ou Valproato

Os achados a seguir baseiam-se em dois estudos pré-comercialização de curto prazo e controlados por placebo em depressão bipolar em que a lurasidona foi administrada em doses diárias que variaram de 20 a 120 mg em terapia adjuvante com lítio ou valproato (n=360).

Os eventos adversos mais comuns (incidência ≥ 5% e, no mínimo, duas vezes a taxa do placebo) nos pacientes tratados com a lurasidona foram acatisia e sonolência.

As reações adversas associadas ao uso da lurasidona (incidência ≥ 2%, arredondadas para a porcentagem mais próxima e incidência da lurasidona maior que a do placebo) ocorridas durante a terapia aguda (até 6 semanas nos pacientes com depressão bipolar - terapia adjuvante) são mostradas na Tabela 25.

Tabela 25: Eventos adversos (emergentes do tratamento) em 2% ou mais dos pacientes adultos tratados com lurasidona (terapia adjuvante) e ocorridas em incidência maior do que nos que receberam placebo no estudo de curto prazo em depressão bipolar

Classe, Sistema ou Órgão	**Porcentagem de Pacientes que Relataram Reação**

Termo derivado de dicionário	**Placebo (N=334)**	**Todos os Grupos lurasidona (N=360)**
Distúrbios Gastrintestinais		
Náuseas	10	14
Vômitos	1	4
Distúrbios Gerais		
Fadiga	1	3
Infecções e Infestações		
Nasofaringite	2	4
Investigações		
Peso Aumentado	<1	3
Distúrbios Metabólicos e Nutricionais		
Apetite aumentado	1	3
Distúrbios do Sistema Nervoso		
Parkinsonismo**	8	13
Sonolência*	5	11
Acatisia	5	11
Transtornos Psiquiátricos		
Inquietação	1	4

Obs.: Os números foram arredondados para o número inteiro mais próximo.
* Sonolência inclui os termos de evento adverso: hipersonia, hipersonolência, sedação e sonolência.
** Parkinsonismo inclui os termos de evento adverso: bradicinesia, rigidez em roda dentada, sialorreia, transtorno extrapiramidal, reflexo glabelar anormal, hipocinesia, rigidez muscular, parkinsonismo, retardo psicomotor e tremor.

Estudos de Longo Prazo
Em um estudo aberto de longo prazo (≥ 24 semanas) com a lurasidona em adultos com depressão bipolar, (N=813), a única reação adversa ≥10% nos pacientes tratados com a lurasidona foi parkinsonismo.

Adolescentes
Os achados a seguir baseiam-se no estudo pré-comercialização de curto prazo e controlado por placebo em depressão bipolar no qual a lurasidona foi administrada em doses diárias que variaram de 20 a 80 mg em crianças e adolescentes com idades entre 10 e 17 anos (n= 347).

Reações adversas comumente observadas: As reações adversas mais comuns (incidência ≥ 5% e, no mínimo, duas vezes a taxa do placebo) em crianças e adolescentes tratados com a lurasidona foram náusea, ganho de peso e insônia.

Reações adversas associadas com a descontinuação do tratamento: A incidência de descontinuação devido às reações adversas entre crianças e adolescentes tratados com lurasidona e placebo foi de 2% (mesma incidência nos dois grupos).

Reações adversas que ocorreram com incidência ≥ 2% em pacientes tratados com lurasidona: As reações adversas associadas ao uso de lurasidona (incidência de 2% ou mais, arredondadas para a porcentagem mais próxima e incidência da lurasidona maior que a do placebo) ocorridas durante a terapia aguda (até 6 semanas nos pacientes com depressão bipolar - terapia adjuvante) são mostradas na Tabela 26.

Tabela 26: Reações adversas em 2% ou mais dos pacientes pediátricos (crianças e adolescentes) tratados com lurasidona e ocorridas em incidência maior do que nos que receberam placebo no estudo de curto prazo em depressão bipolar

Classe, Sistema ou Órgão Termo derivado de dicionário	**Porcentagem de Pacientes que Relataram Reação**	
	Placebo (N=172)	**Lurasidona 20-80 mg/dia (N=175)**
Distúrbios Gastrintestinais		
Náuseas	6	16
Vômitos	4	6
Dor abdominal superior	2	3
Diarreia	2	3
Dor abdominal	1	3
Distúrbios Gerais		
Fadiga	2	3
Investigações		
Peso Aumentado	2	7
Distúrbios Metabólicos e Nutricionais		
Apetite diminuído	2	4
Distúrbios do Sistema Nervoso		
Sonolência*	6	11
Sintomas Extrapiramidais**	5	6
Tontura	5	6
Transtornos Psiquiátricos		
Insônia	2	5
Sonhos Anormais	2	2
Distúrbios Respiratórios, Torácicos e do Mediastino		
Dor Orofaríngea	2	2

Obs.: Os números foram arredondados para o número inteiro mais próximo.

* Sonolência inclui os termos de evento adverso: hipersonia, sedação e sonolência.

** Sintomas Extrapiramidais incluem os termos de evento adverso: acatisia, rigidez em roda dentada, discinesia, distonia, hipercinesia, rigidez articular, rigidez muscular, espasmos musculares, crise oculogírica, parkinsonismo, discinesia tardia e tremor.

Tabela de resumo das reações adversas

A lista de reações adversas apresentada na Tabela 27 baseia-se no banco de dados de Latuda®, que inclui os estudos de Fase 2 e 3 de curto prazo, de longo prazo e abertos em esquizofrenia e depressão bipolar. Lurasidona foi administrada em doses diárias que variaram de 20 a 160 mg (lurasidona, n=3.945). As reações mencionadas são as que poderiam ser de relevância clínica, bem como as plausivelmente relacionadas ao medicamento de acordo com bases farmacológicas ou outras.

As reações adversas são apresentadas utilizando as seguintes diretrizes do CIOMS: muito comuns (≥10%), comuns (≥ 1% e < 10%), incomuns (≥ 0,1% e < 1%), raras (≥ 0,01% e < 0,1%) e de frequência desconhecida (não pode ser estimada com base nos dados disponíveis).

Tabela 27: Reações adversas de lurasidona em depressão bipolar e esquizofrenia (adultos)

Muito Comuns (ocorrem em ≥10% dos pacientes que utilizam este medicamento)	acatisia, cefaleia, insônia, náuseas, parkinsonismo e sonolência
Comuns (ocorrem em ≥ 1% e < 10% dos pacientes que utilizam este medicamento):	agitação, ansiedade, dor nas costas, prolactina sérica aumentada, CPK aumentada, apetite reduzido, diarreia, tontura, distonia, dispepsia, erupção cutânea (*rash*), inquietação, hipersalivação, vômitos e aumento de peso
Incomuns (ocorrem em ≥ 0,1% e < 1% dos pacientes que utilizam este medicamento):	sonhos anormais, dor abdominal, amenorreia, anemia, bloqueio AV de 1º grau, triglicérides séricos aumentados, bradicardia, disartria, disúria, dismenorreia, disfunção erétil, gastrite, hipoestesia, pânico, prurido, hipotensão ortostática, distúrbio do sono, ideação suicida*, síncope, taquicardia, discinesia tardia, urticária e vertigem
Raras (ocorrem em ≥ 0,01% e < 0,1% dos pacientes que utilizam este medicamento):	angina pectoris, angioedema, visão turva, dor no peito, acidente vascular cerebral, ginecomastia, disfagia, galactorreia, leucopenia, neutropenia, síndrome neuroléptica maligna, falência renal aguda, rabdomiólise, convulsões, morte súbita e hiponatremia
Frequência desconhecida:	hipersensibilidade

* Ideação Suicida pode incluir termos conceitualmente semelhantes como tentativa de suicídio, depressão suicida e comportamento suicida.

Experiência Pós-Comercialização

Hipersensibilidade e hiponatremia foram identificadas durante o uso de lurasidona no período pós-comercialização.

Hipersensibilidade pode incluir sintomas como inchaço da garganta, inchaço na língua, urticaria e sintomas de angioedema. Hipersensibilidade também pode incluir sintomas de reações cutâneas graves, tais como dermatite bolhosa, *rash* maculopapular, erupção cutânea e esfoliação da pele.
Como a reação de hipersensibilidade foi relatada voluntariamente de uma população de tamanho incerto, a taxa de incidência dessa reação adversa não pode ser estimada ("frequência desconhecida").

Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Não existe um antídoto específico para a lurasidona, portanto, condutas de suporte adequadas devem ser instituídas e supervisão médica e monitoração rigorosas devem ser mantidas até o paciente se recuperar.

A monitoração cardiovascular deve ser iniciada imediatamente, inclusive com a monitoração eletrocardiográfica contínua para possíveis arritmias. Se uma terapia antiarrítmica for administrada, a disopiramida, a procainamida e a quinidina apresentam um risco teórico de efeitos aditivos de prolongamento do QT quando administradas a pacientes com superdose aguda da lurasidona. Da mesma forma, as propriedades alfa-bloqueadoras do bretílio poderiam ser aditivas às da lurasidona, resultando em hipotensão problemática.

Hipotensão e colapso circulatório devem ser tratados com condutas adequadas. Epinefrina e dopamina não devem ser usadas, ou outros agentes simpatomiméticos com atividade beta-agonista, uma vez que a estimulação beta pode piorar a hipotensão em um quadro de bloqueio alfa induzido pela lurasidona. No caso de sintomas extrapiramidais graves, um medicamento anticolinérgico deve ser administrado.

A lavagem gástrica (após a intubação se o paciente estiver inconsciente) e a administração de carvão ativado junto com um laxativo devem ser consideradas.

A possibilidade de convulsões ou reação distônica da cabeça e pescoço após a superdose podem levar ao risco de aspiração com a indução de vômitos.

Em caso de intoxicação, ligue para 0800 722 6001 se você precisar de mais orientações.

III - DIZERES LEGAIS

Registro MS – 1.0454.0184
Farm. Resp.: Dr. Pedro de Freitas Fiorante – CRF-SP nº 76.376

Fabricado por:
Bushu Pharmaceuticals Ltd., Saitama, Japão

Importado, embalado e comercializado por:
Daiichi Sankyo Brasil Farmacêutica Ltda.
Alameda Xingu, 766 Alphaville – Barueri – SP
CNPJ 60.874.187/0001-84

Indústria Brasileira
Serviço de Atendimento ao Consumidor: 0800 055 6596
www.daiichisankyo.com.br

Venda Sob Prescrição
Só pode ser vendido com Retenção da Prescrição

LAT_COM_VPS_10_8

Anexo B
Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	**No. expediente**	**Assunto**	**Data do expediente**	**N° do expediente**	**Assunto**	**Data de aprovação**	**Itens de bula**	**Versões (VP/VPS)**	**Apresentações relacionadas**
19/04/2023	-	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	8.QUAIS SÃO OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? 9.REAÇÕES ADVERSAS	VP/VPS	Comprimidos revestidos 20 mg / 40 mg e 80 mg
03/02/2023	011488/023-9	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	01/08/2022	4481524/22-7	RDC 73/2016 - NOVO - Ampliação do prazo de validade do medicamento	09/01/2023	Cuidados de armazenamento do medicamento	VPS	Comprimidos revestidos 20 mg / 40 mg e 80 mg
16/11/2020	4036951/20-0	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	Resultados de Eficácia Posologia e Modo de Usar Reações Adversas	VPS	Comprimidos revestidos 20 mg / 40 mg e 80 mg
03/11/2020	3849601/20-1	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	Reações Adversas	VPS	Comprimidos revestidos 20 mg / 40 mg e 80 mg

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	**No. expediente**	**Assunto**	**Data do expediente**	**N° do expediente**	**Assunto**	**Data de aprovação**	**Itens de bula**	**Versões (VP/VPS)**	**Apresentações relacionadas**
13/05/2020	1501014/20-7	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	30/11/2018	1136650/18-8	RDC 73/2016 - NOVO - Ampliação de uso	30/03/2020	Identificação do medicamento Para que este medicamento é indicado? O que devo usar antes de usar este medicamento? O que devo fazer quando eu me esquecer de tomar este medicamento? Quais são os males que este medicamento pode me causar? Indicações Resultados de eficácia Características farmacológicas Advertências e precauções Interações medicamentosas Posologia e modo de usar Reações Adversas	VP/VPS	Comprimidos revestidos 20 mg / 40 mg e 80 mg
27/04/2020	1309136/20-1	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	30/11/2018	1136650/18-8	RDC 73/2016 - NOVO - Ampliação de uso	30/03/2020	Identificação do medicamento Para que este medicamento é indicado? O que devo usar antes de usar este medicamento? O que devo fazer quando eu me esquecer de tomar este medicamento? Quais são os males que este medicamento pode me causar? Indicações Resultados de eficácia Características farmacológicas Advertências e precauções Interações medicamentosas Posologia e modo de usar Reações Adversas	VP/VPS	Comprimidos revestidos 20 mg / 40 mg e 80 mg
17/10/2019	2521037/19-8	MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	Reações Adversas Dizeres Legais	VP/VPS	Comprimidos revestidos 20 mg / 40 mg e 80 mg

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	**No. expediente**	**Assunto**	**Data do expediente**	**N° do expediente**	**Assunto**	**Data de aprovação**	**Itens de bula**	**Versões (VP/VPS)**	**Apresentações relacionadas**
19/02/2019	0155707/19-6	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	11/09/2018	0883305/18-2	RDC 73/2016 - NOVO - Ampliação do prazo de validade do medicamento	21/01/2019	Cuidados de armazenamento do medicamento	VPS	Comprimidos revestidos 20 mg / 40 mg e 80 mg
20/07/2018	0580905/18-3	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	Para que este medicamento é indicado? O que devo saber antes de usar este medicamento? Onde, como e por quanto tempo posso guardar este medicamento? Quais são os males que este medicamento pode me causar? Advertências e Precauções Reações Adversas	VP/VPS	Todas as apresentações
25/04/2018	0324575/18-6	MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	Inclusão inicial de texto de bula, conforme Guia de submissão eletrônica de bulas v. 5, de 13 de janeiro de 2014.	VP/VPS	Todas as apresentações