

# LURAP

## LURASIDONA



Vía oral  
Comprimidos recubiertos

### FÓRMULAS

**LURAP 20:** Cada comprimido recubierto contiene: *Lurasidona Clorhidrato* 20,00 mg. Excipientes: Almidón pregelatinizado; Croscarmelosa sódica; Hipromelosa; Estearato de magnesio; Manitol; Hipromelosa; Dióxido de titanio; Triacetina.

**LURAP 40:** Cada comprimido recubierto contiene: *Lurasidona Clorhidrato* 40,00 mg. Excipientes: Almidón pregelatinizado; Croscarmelosa sódica; Hipromelosa; Estearato de magnesio; Manitol; Hipromelosa; Dióxido de titanio; Triacetina.

**LURAP 60:** Cada comprimido recubierto contiene: *Lurasidona Clorhidrato* 60,00 mg. Excipientes: Almidón pregelatinizado; Croscarmelosa sódica; Hipromelosa; Estearato de magnesio; Manitol; Hipromelosa; Dióxido de titanio; Triacetina, Óxido de hierro amarillo.

**LURAP 80:** Cada comprimido recubierto contiene: *Lurasidona Clorhidrato* 80,00 mg. Excipientes: Almidón pregelatinizado; Hipromelosa; Estearato de magnesio; Manitol; Hipromelosa; Dióxido de titanio; Triacetina; Croscarmelosa sódica.

### ACCÓN TERAPÉUTICA

Antipsicótico. Código ATC: N05AE05

### INDICACIONES

**LURAP** está indicado para el tratamiento de la Esquizofrenia en adultos y adolescentes (13 a 17 años) (DSM IV).

**LURAP** está indicado como monoterapia o terapia adyuvante con litio o valproato en pacientes con episodios depresivos mayores asociados con el trastorno bipolar I (depresión bipolar) (DSM IV).

Si el médico considera que el paciente debe ser tratado durante más de seis semanas, debe controlarlo periódicamente la utilidad de la droga. No se ha demostrado la eficacia de la Lurasidona en el tratamiento de la manía asociada con el trastorno bipolar.

### ACCÓN FARMACOLÓGICA

Lurasidona es un antipsicótico atípico, que pertenece a la clase química de los derivados benzisotiazólicos.

**Mecanismo de acción:** Se desconoce con exactitud el mecanismo de la acción terapéutica de la Lurasidona en el tratamiento de la esquizofrenia y de la depresión bipolar. Sin embargo, se cree que su eficacia puede deberse a una combinación de la acción antagonista sobre los receptores centrales de la dopamina tipo 2 (D2) y de la serotonina tipo 2 (5HT2A).

Se ha descrito que la Lurasidona es un antagonista con ligadura de alta afinidad a los receptores dopaminérgicos D2 y a los receptores de la 5-Hidroxitriptamina (5HT, serotonina) 5-HT2A y 5-HT7. También se une con una afinidad moderada a los receptores adrenérgicos alfa-2C, es un agonista parcial en los receptores serotoninérgicos 5-HT1A, y es un antagonista en los receptores adrenérgicos alfa-2A. Presenta escasa o ninguna afinidad por los receptores histamínicos H1 y muscarínicos M1.

**Farmacocinética:** La actividad de Lurasidona se debe principalmente a la droga madre. La farmacocinética de Lurasidona es proporcional a la dosis dentro de un rango de dosificación diario total de 20 mg a 160 mg. Las concentraciones de nivel estable se alcanzan dentro de los 7 días del inicio del tratamiento. Tras la administración de 40 mg de Lurasidona, la vida media de eliminación fue de alrededor de 18 horas. Luego de la absorción, Lurasidona alcanza concentraciones séricas máximas en aproximadamente 1 a 3 horas. Se estima que se absorbe 9 a 19% de la dosis administrada. Tras la administración de 40 mg, el volumen promedio aparente de distribución fue de aproximadamente 6173 litros. Lurasidona circula fuertemente ligada (~99%) a las proteínas plasmáticas. En un estudio sobre el efecto de los alimentos, la C<sub>max</sub> y el AUC de Lurasidona fueron aproximadamente 3 veces y 2 veces respectivamente, al ser administrada con alimentos, en comparación con los niveles observados en condiciones de ayuno. La exposición no estuvo relacionada con el contenido calórico o lipídico de los alimentos. Lurasidona se metaboliza principalmente a través del CYP3A4. Las principales vías de biotransformación son la N-dealquilación oxidativa, la hidroxilación del anillo norbornano y la S-oxidación. Lurasidona es metabolizada a dos metabolitos activos y dos metabolitos principales no activos. Según estudios *in vitro*, Lurasidona no es un sustrato de las enzimas CYP1A1, CYP1A2, CYP2A6, CYP4A11, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 o CYP2E1. Dado que Lurasidona no es un sustrato del CYP1A2, es esperable que el cigarrillo tenga efectos sobre la farmacocinética de LURAP. Tras la administración de una dosis única de Lurasidona marcada con [14C], la excreción total de radioactividad en la orina y las heces combinadas fue de aproximadamente 89%, con alrededor de 80% recuperada en las heces y 9% recuperada en la orina.

### POSOLÓGIA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

**LURAP** se debe tomar junto con los alimentos (de al menos 350 calorías). La administración junto con los alimentos aumenta considerablemente la absorción del medicamento. La administración con los alimentos aumenta el AUC de Lurasidona aproximadamente 2 veces y la C<sub>max</sub> aproximadamente 3 veces.

#### Esquizofrenia:

**Adultos:** La dosis inicial recomendada de LURAP es de 40 mg/día. No es necesario realizar una titulación inicial de la dosis. Se ha demostrado que la Lurasidona es eficaz en un rango de dosificación de 40 mg/día a 160 mg/día. La dosis máxima recomendada es de 160 mg/día.

**Adolescentes (13 a 17 años):** La dosis inicial recomendada de LURAP es de 40 mg/día. La Lurasidona es eficaz en un rango de dosificación de 40mg/día a 80mg/día. La dosis máxima recomendada en este grupo etario es de hasta 80mg/día.

#### Episodios depresivos asociados con el trastorno bipolar I:

La dosis inicial recomendada de LURAP como monoterapia o como terapia adyuvante con litio o valproato es de 20 mg/día. No es necesario realizar una titulación inicial de la dosis. Se ha demostrado que la Lurasidona es eficaz en un rango de dosificación de 20 mg/día a 120 mg/día como monoterapia o como terapia adyuvante con litio o valproato. La dosis máxima recomendada, como monoterapia o como terapia adyuvante con litio o valproato, es de 120 mg/día. En el estudio como monoterapia, el rango de mayor dosificación (80 mg a 120 mg/día) no presentó una eficacia adicional, en promedio, comparada con el rango de menor dosificación (20 a 60 mg/día).

**Insuficiencia renal:** En pacientes con insuficiencia renal moderada (depuración de creatinina: 30 a <50 ml/min) o severa (depuración de creatinina <30 ml/min) la dosis inicial recomendada es de 20 mg/día. En estos pacientes, la dosis no debe exceder los 80 mg/día.

**Insuficiencia hepática:** Se recomienda ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia hepática moderada (puntaje Child-Pugh = 7 a 9) e insuficiencia hepática severa (puntaje Child-Pugh = 10 a 15). La dosis inicial recomendada es de 20 mg/día. En pacientes con insuficiencia hepática moderada, la dosis no debe exceder los 80 mg/día y en pacientes con insuficiencia hepática severa no debe exceder los 40 mg/día.

**Uso concomitante con inhibidores de la CYP3A4:** LURAP no debe ser administrado junto con inhibidores potentes de la CYP3A4 (como por ej., ketoconazol, claritromicina, ritonavir, voriconazol, mibefradil, etc.). Si se prescribe LURAP y se agrega al tratamiento un inhibidor moderado de la CYP3A4 (como por ej., diltiazem, atazanavir, eritromicina, fluconazol, verapamil, etc.), se debe reducir la dosis de LURAP a la mitad de la dosis inicial. En forma similar, si se prescribe un inhibidor moderado de la CYP3A4, y luego se incorpora LURAP al tratamiento, la dosis inicial recomendada de LURAP es de 20 mg/día, con una dosis máxima recomendada de 80 mg/día. Los pacientes en tratamiento con LURAP deben evitar ingerir pomelo y jugo de pomelo, debido a que pueden inhibir la CYP3A4 y alterar las concentraciones de LURAP.

**Uso concomitante con inductores de la CYP3A4:** LURAP no debe ser administrado junto con un inductor potente de la CYP3A4 (como por ej., rifampicina, avasimibe, hierba de San Juan [hipérico], fenitoína, carbamazepina, etc.). Si se usa LURAP junto con un inductor moderado de la CYP3A4, puede ser necesario aumentar la dosis de LURAP después del tratamiento crónico (7 días o más) con el inductor de la CYP3A4.

### CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad conocida al clorhidrato de Lurasidona o a cualquiera de los componentes de la formulación. Se ha informado angioedema en pacientes tratados con Lurasidona. Administración concomitante con inhibidores potentes de la CYP3A4 (por ejemplo, ketoconazol, claritromicina, ritonavir, voriconazol, mibefradil, etc.). Administración concomitante con inductores potentes de la CYP3A4 (por ej., rifampicina, avasimibe, hierba de San Juan [hipérico], fenitoína, carbamazepina, etc.).

### ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

**Aumento de la mortalidad en pacientes ancianos con psicosis relacionada con la demencia:** Los pacientes ancianos con psicosis relacionada con la demencia que reciben tratamiento con antipsicóticos tienen un mayor riesgo de muerte. Los análisis de varios estudios con control de placebo principalmente en pacientes tratados con antipsicóticos atípicos, revelaron un riesgo de muerte en los pacientes tratados con el medicamento de entre 1,6 y 1,7 veces el riesgo de muerte en pacientes que habían sido tratados con placebo. A pesar de que las causas de muerte fueron variadas, aparentemente la mayoría de ellas fueron cardiovasculares (por ej., insuficiencia cardíaca, muerte súbita) o de naturaleza infecciosa (por ej., neumonía). Los estudios observacionales indican que los antipsicóticos convencionales también pueden aumentar la mortalidad. El alcance hasta el cual los resultados de un aumento de la mortalidad en estudios de observación pueden ser atribuidos a los antipsicóticos, en contraposición a algunas características de los pacientes, no está claro. LURAP no ha sido aprobado para el tratamiento de pacientes con psicosis relacionada con la demencia.

**Pensamientos y conductas suicidas en adolescentes y adultos jóvenes:** Los pacientes con trastorno depresivo mayor (TDM), tanto adultos como pediátricos, pueden experimentar un empeoramiento de su depresión y/o la aparición de ideación y conducta suicida (suicidalidad) o cambios inusuales de conducta, estén o no tomando medicación antidepresiva, y este riesgo puede persistir hasta tanto ocurra una remisión significativa. El suicidio es un riesgo conocido de la depresión y de algunos trastornos psicóticos, y estos trastornos por sí mismos son los mayores predictores de suicidio. Sin embargo, desde hace mucho tiempo se tiene conocimiento de que los antidepresivos pueden tener un rol en la inducción de un empeoramiento de la depresión y la aparición de suicidalidad en algunos pacientes durante las etapas iniciales del tratamiento. Los análisis agrupados de estudios con control de placebo de corto plazo de medicamentos antidepresivos (BRSS y otros) mostraron que estos medicamentos aumentan el riesgo de pensamientos y conductas suicidas (suicidalidad) en niños, adolescentes y adultos jóvenes (edad 18 a 24) con trastorno depresivo mayor (TDM) y otros trastornos psicóticos. Los estudios de corto plazo no presentaron un aumento del riesgo de suicidalidad con antidepresivos, en comparación con el placebo en adultos mayores de 24 años; y se registró una reducción con antidepresivos en comparación con placebo en adultos de 65 años y mayores. Los análisis agrupados de los estudios con control de placebo en niños y adolescentes con TDM, trastorno obsesivo compulsivo (TOC) u otros trastornos psiquiátricos y en adultos con TDM u otros trastornos psiquiátricos demostraron una variación considerable en el riesgo de suicidalidad entre los diversos medicamentos, pero hubo una tendencia hacia un aumento en los pacientes más jóvenes para todos los fármacos estudiados. Se reportaron diferencias en el riesgo absoluto de suicidalidad con las siguientes

indicaciones, con la mayor incidencia en TDM. Las diferencias en el riesgo (medicamento frente a placebo), sin embargo, fue relativamente estable dentro de los estratos por edad y con las diferentes indicaciones. Se ha informado que estas diferencias fueron: 14 casos adicionales de suicidalidad respecto del placebo por cada 1000 pacientes tratados en menores de 18 años, 5 casos adicionales en jóvenes de 18 a 24 años de edad, 1 caso menos en adultos de 25 a 64 años y 6 casos menos en adultos de 65 o más años. No se registraron suicidios en ninguno de los estudios psiquiátricos. Se reportaron suicidios en el estudio con adultos, pero el número no fue suficiente como para llegar a una conclusión acerca del efecto del medicamento sobre el suicidio. Se desconoce si el riesgo de suicidalidad se extiende al uso a largo plazo, es decir, más de algunos meses. Sin embargo, existe evidencia sustancial de estudios de mantenimiento con control de placebo en adultos con depresión de que el uso de antidepresivos puede demorar la recurrencia de la depresión. Todos los pacientes tratados con antidepresivos por cualquier indicación deben ser monitoreados apropiadamente y observados atentamente por un eventual empeoramiento clínico, suicidalidad y cambios inusuales de conducta, especialmente durante los primeros meses iniciales de un tratamiento medicamento o en los momentos en los que se modifican las dosis, ya sean aumentándolas o disminuyéndolas. Se ha informado los siguientes síntomas en pacientes adultos y pediátricos tratados con antidepresivos por trastorno depresivo mayor, así como por otras indicaciones, tanto psiquiátricas como no psiquiátricas: ansiedad, agitación, ataques de pánico, insomnio, irritabilidad, hostilidad, agresividad, impulsividad, acatía (intranquilidad psicomotora), hipomanía y manía. A pesar de que no se ha establecido una relación causal entre la aparición de tales síntomas y el empeoramiento de la depresión y/o la aparición de impulsos suicidas, existe preocupación de que estos síntomas pueden ser los precursores de una suicidalidad emergente. Se debe considerar la posibilidad de modificar el régimen terapéutico, incluyendo la posibilidad de suspender la medicación en aquellos pacientes en los que la depresión empeore en forma persistente o que estén experimentando la aparición de suicidalidad o síntomas que pueden ser precursores de un empeoramiento de la depresión o de la suicidalidad, especialmente si estos síntomas son severos, de comienzo abrupto o si no eran parte de los síntomas del paciente. Se debe alertar a las familias y a los cuidadores de pacientes tratados con antidepresivos por trastorno depresivo mayor u otras indicaciones, tanto psiquiátricas como no psiquiátricas, sobre la necesidad de controlar a los pacientes por la eventual aparición de agitación, irritabilidad, cambios inusuales en la conducta y de los otros síntomas previamente descritos, así como la aparición de pensamientos y conductas suicidas, y que deben reportar estos síntomas de inmediato al médico. Estos controles deben incluir una observación diaria por parte de los familiares y cuidadores. Se debe prescribir LURAP por la menor cantidad de cápsulas compatible con el correcto manejo de las mismas por parte del paciente para reducir el riesgo de sobredosis.

**Reacciones adversas cerebrovasculares, incluyendo accidente cerebrovascular en pacientes ancianos con psicosis relacionada con la demencia:** En estudios con control de placebo realizados con risperidona, aripiprazol y clonazepam en ancianos con demencia se registró una mayor incidencia de reacciones adversas cerebrovasculares (accidentes cerebrovasculares y ataques isquémicos transitorios), incluyendo casos fatales, en comparación con los pacientes tratados con placebo. LURAP no ha sido aprobado para el tratamiento de pacientes con psicosis relacionada con la demencia.

**Síndrome neuroléptico maligno:** Se ha informado un complejo de síntomas fatales, algunas veces referido como síndrome neuroléptico maligno (SNM) en asociación con la administración de antipsicóticos, incluyendo Lurasidona. Las manifestaciones clínicas del SNM son hiperreflexia, rigidez muscular, alteración del estado mental y evidencia de inestabilidad autónoma (punto o presión arterial irregular, taquicardia, diaforesis y disritmia cardíaca). Otros síntomas pueden incluir aumento de la creatinofosfoquinasa (CPK), mioglobinuria (rhabdomiólisis) e insuficiencia renal aguda. La evaluación diagnóstica de pacientes con este síndrome es complicada. Es importante excluir causas en los que la presentación clínica incluye tanto enfermedades médicas severas (como por ej., neumonía, infección sistémica) como signos y síntomas extrapiramidales (SEP) no tratados o tratados en forma inadecuada. Otras consideraciones importantes en el diagnóstico diferencial incluyen toxicidad anticolinérgica central, golpe de calor, fiebre medicamentosa y patologías primarias del sistema nervioso central. El tratamiento del SNM debe incluir: 1) discontinuación inmediata de los antipsicóticos y de otros fármacos que no son esenciales para el tratamiento concurrente; 2) tratamiento sintomático intensivo y control médico; y 3) tratamiento de cualquier problema médico serio concomitante que cuente con tratamiento específico disponible. No existe un acuerdo general sobre regímenes de tratamiento farmacológico específicos para el SNM. Si un paciente requiere un tratamiento con antipsicóticos tras la recuperación de un SNM, se debe considerar cuidadosamente la potencial reintroducción del tratamiento farmacológico. En caso de reintroducirlo, se deberá controlar al paciente cuidadosamente, ya que se han reportado recurrencias de este síndrome.

**Disquinesia tardía:** La disquinesia tardía es un síndrome que consiste en movimientos disquinesicos involuntarios, potencialmente irreversibles, que pueden desarrollarse en pacientes tratados con antipsicóticos. A pesar de que la mayor prevalencia del síndrome se presenta en los ancianos, en especial en mujeres ancianas, es imposible confiar en estimaciones de prevalencia para predecir, al iniciar un tratamiento antipsicótico, qué pacientes probablemente desarrollen el síndrome. Se desconoce si los fármacos antipsicóticos difieren en su potencial para causar disquinesia tardía. Se cree que el riesgo de desarrollar disquinesia tardía y la probabilidad de que pase a ser irreversible aumentan a la medida en que aumenta la duración del tratamiento y la dosis total acumulativa de los antipsicóticos administrados al paciente. Sin embargo, el síndrome puede desarrollarse, aunque con mucho menor frecuencia, después de períodos de tratamiento relativamente breves con dosis bajas. No se tiene conocimiento de ningún tratamiento para casos establecidos de disquinesia tardía, a pesar de que el síndrome puede remitir, parcial o totalmente, si se suspende el tratamiento antipsicótico. El tratamiento antipsicótico en sí mismo, sin embargo, puede suprimir (o suprimir parcialmente) los signos y síntomas del síndrome, pudiendo enmascarar posiblemente el proceso subyacente. Se desconoce el efecto que tiene la supresión sintomática en el curso prolongado del síndrome. Teniendo en cuenta estas consideraciones, se debe prescribir LURAP en forma tal de minimizar la ocurrencia de disquinesia tardía. Por lo general, se recomienda reservar el tratamiento antipsicótico crónico para pacientes que padecen una enfermedad crónica que (1) se sabe que responde a los antipsicóticos, y (2) para quienes no están disponibles o no son apropiados otros tratamientos alternativos, igualmente efectivos, pero potencialmente menos perjudiciales. En los pacientes que requieren un tratamiento crónico se debe optar por la dosis mínima y la menor duración de tratamiento que tengan como resultado una respuesta clínica satisfactoria. Periódicamente se debe volver a evaluar la necesidad de continuar el tratamiento. Ante la aparición de signos y síntomas de disquinesia tardía en un paciente que recibe LURAP, se debe considerar la suspensión del fármaco. Sin embargo, algunos pacientes pueden requerir tratamiento con LURAP a pesar de la presencia del síndrome.

**Cambios metabólicos:** Los antipsicóticos atípicos han sido asociados con cambios metabólicos que pueden aumentar el riesgo cardiovascular/cerebrovascular. Estos cambios metabólicos incluyen hiperglucemia, dislipidemia y aumento de peso. Aunque todos los medicamentos de esta clase han demostrado que producen algunos cambios metabólicos, cada fármaco tiene su propio perfil específico de riesgo.

**A) Hiperglucemia y diabetes mellitus:** Se ha reportado hiperglucemia, en algunos casos extrema y asociada con cetoadicidosis o coma hiperosmolar o muerte, en pacientes tratados con antipsicóticos atípicos. La evaluación de la relación entre el uso de antipsicóticos atípicos y la alteración de la glucosa se complica debido a la posibilidad de un aumento subyacente del riesgo de diabetes en pacientes con esquizofrenia por el aumento de la incidencia de diabetes en la población general. Dados estos factores de confusión, no se comprende por completo la relación entre el uso de antipsicóticos atípicos y los eventos adversos relacionados con la hiperglucemia. Sin embargo, los estudios epidemiológicos sugieren un aumento del riesgo de eventos adversos relacionados con hiperglucemia en pacientes tratados con antipsicóticos atípicos. Dado que la Lurasidona no se comercializaba en el momento en el que se realizaron estos estudios, se desconoce si este medicamento está asociado con este mayor riesgo. Los pacientes con un diagnóstico establecido de diabetes a los que se les comienza a administrar antipsicóticos atípicos deben ser controlados regularmente por un eventual empeoramiento del control de la glucemia. Los pacientes con factores de riesgo de diabetes (por ej., obesidad, antecedentes familiares de diabetes), que están iniciando un tratamiento con antipsicóticos atípicos, deben someterse a estudios de la glucemia en ayunas al comenzar el tratamiento y periódicamente durante el tratamiento. Todos los pacientes tratados con antipsicóticos atípicos deben ser controlados por síntomas de hiperglucemia, incluyendo polidipsia, poluria, polifagia y debilidad. Los pacientes que desarrollan síntomas de hiperglucemia durante el tratamiento con antipsicóticos atípicos deben someterse a estudios de la glucemia en ayunas. En algunos casos, la hiperglucemia ha remitido al suspender el antipsicótico atípico; sin embargo, algunos pacientes debieron continuar con un tratamiento anti-diabético a pesar de la suspensión del medicamento sospechoso. En los ensayos clínicos con Lurasidona, en pacientes con esquizofrenia o depresión bipolar (tanto en monoterapia como en la terapia adyuvante con litio o ácido valproico), se han notificado en casos excepcionales cambios metabólicos y reacciones adversas relacionadas con la glucosa, como aumento de la glucemia. Se aconseja la vigilancia clínica apropiada de los pacientes diabéticos y de los que tengan factores de riesgo para el desarrollo de diabetes durante el tratamiento con Lurasidona.

**B) Dislipidemia:** Se ha informado alteraciones indeseables en los lípidos en pacientes tratados con antipsicóticos atípicos. En los ensayos clínicos con Lurasidona, en pacientes con esquizofrenia o depresión bipolar (tanto en monoterapia como en la terapia adyuvante con litio o ácido valproico), se han notificado en casos excepcionales cambios metabólicos y reacciones adversas relacionadas con los lípidos plasmáticos, como aumento del colesterol total e hipertrigliceridemia. Se aconseja la vigilancia clínica apropiada de los lípidos en los pacientes que tengan antecedentes de dislipidemia u otros factores de riesgo cardiovascular (fumadores, obesidad, diabetes, etc) durante el tratamiento con Lurasidona.

**C) Aumento de peso:** Se ha observado aumento de peso en el uso de antipsicóticos atípicos. En los ensayos clínicos con Lurasidona, en pacientes con esquizofrenia o depresión bipolar (tanto en monoterapia como en la terapia adyuvante con litio o ácido valproico), se han notificado en casos excepcionales cambios del peso corporal respecto de los valores observados con placebo. Se aconseja la vigilancia clínica periódica del peso en los pacientes que tengan antecedentes de sobrepeso u obesidad y otros factores de riesgo cardiovascular (fumadores, diabetes, etc) durante el tratamiento con Lurasidona.

**Hiperprolactinemia:** Al igual que otros fármacos que antagonizan a los receptores dopaminérgicos tipo D2, se ha informado que la Lurasidona aumenta los niveles de prolactina. La hiperprolactinemia puede suprimir la hormona hipotálamica liberadora de gonadotropina, teniendo como resultado una disminución de la secreción de gonadotropina hipofisaria. Esto, a su vez, puede inhibir la función reproductiva, mediante la inhibición de la esteroidogénesis gonadal en pacientes femeninas y masculinos. Se ha informado galactorrea, amenorrea, ginecomastia e impotencia al administrar compuestos que aumentan la prolactina. La hiperprolactinemia de larga data, al estar asociada con hipogonadismo, puede producir una disminución de la densidad ósea tanto en mujeres como en varones. Los experimentos in cultivo tisular indican que aproximadamente un tercio de los casos de cáncer de mama en humanos son dependientes de la prolactina in vitro, un factor de potencial importancia si se considera la prescripción de estos fármacos en pacientes con antecedentes de cáncer de mama. Tal como es frecuente en compuestos que aumentan la liberación de prolactina, se observó un aumento de la neoplasia de la glándula mamaria en un estudio de carcinogénesis con Lurasidona realizado en ratas y ratones. Ni los estudios clínicos ni los estudios epidemiológicos realizados hasta la fecha han mostrado una asociación entre la evidencia crónica de esta clase de medicamentos y la tumorigénesis en humanos, pero la información disponible es demasiado limitada como para ser concluyente.

**Leucopenia, neutropenia y agranulocitosis:** Se ha informado leucopenia/neutropenia durante el tratamiento con antipsicóticos. Se ha informado agranulocitosis (incluyendo casos fatales) con otros agentes de la clase. Los posibles factores de riesgo de leucopenia/neutropenia incluyen un



recuento leucocitario bajo preexistente y antecedentes de leucopenia/neutropenia inducida por fármacos. En los pacientes con un recuento leucocitario bajo preexistente o antecedentes de leucopenia/neutropenia inducida por medicamentos se deberá controlar con frecuencia el hemograma completo durante los primeros meses de terapia, y se deberá suspender LURAP al primer signo de disminución de los leucocitos, en ausencia de otros factores causales. Los pacientes con neutropenia deberán ser controlados atentamente para determinar si tienen fiebre u otros síntomas o signos de infección, y deberán ser tratados inmediatamente si estos síntomas o signos aparecen. Los pacientes con neutropenia severa (recuento absoluto de neutrófilos <1,000/mm3) deben suspender la administración de LURAP y se recomienda controlar su recuento leucocitario hasta su recuperación.

**Hipotensión ortostática y síncope:** Lurasidona puede causar hipotensión ortostática y síncope, tal vez debido al antagonismo del receptor  $\alpha_1$ -adrenérgico. Las reacciones adversas asociadas pueden incluir mareos, aturdimiento, taquicardia y bradicardia. Por lo general, estos riesgos son mayores al inicio del tratamiento y al aumentar la dosis. Los pacientes con mayor riesgo de tener estas reacciones adversas o con mayor riesgo de tener complicaciones de la hipotensión incluyen aquellos con deshidratación, hipovolemia, tratamiento con medicación antihipertensiva, antecedentes de enfermedad cardiovascular (por ej., insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio, isquemia o anomalías de la conducción), antecedentes de enfermedad cerebrovascular, así como pacientes que no han tomado antihipertensivos con anterioridad. En estos pacientes se debe considerar la administración de una dosis inicial más baja y un ajuste de la dosis más lento, y se deberán controlar los signos vitales ortostáticos. La hipotensión ortostática, según ha sido evaluada por la medición de los signos vitales, ha sido definida por los siguientes cambios en los signos vitales: disminución de  $\geq 20$  mm Hg en la presión arterial sistólica y aumento de  $\geq 10$  latidos por minuto en el pulso al pasar de la posición sentada a la posición de pie o de la posición supina a la posición de pie.

**Convulsiones:** Como sucede con otros antipsicóticos, LURAP debe administrarse con precaución a pacientes con antecedentes de convulsiones o con condiciones que disminuyen el umbral convulsivo, por ej., la demencia de Alzheimer. Las condiciones que disminuyen el umbral convulsivo pueden ser más frecuentes en pacientes de 65 años o mayores.

**Potencial para alteraciones cognitivas y motrices:** Lurasidona, al igual que otros antipsicóticos, tiene el potencial de alterar la comprensión, los pensamientos o las habilidades motrices. Se debe prevenir a los pacientes sobre el manejo de maquinarias peligrosas, incluyendo vehículos a motor, hasta que estén razonablemente seguros que el tratamiento con lurasidona no los afecta de manera adversa. Se ha informado que en los estudios clínicos con lurasidona, la somnolencia incluyó: hipersomnia, hipersomnolencia, sedación y somnolencia.

**Disregulación de la temperatura corporal:** Se ha atribuido a los antipsicóticos la pérdida de la habilidad corporal para reducir la temperatura corporal central. Se recomienda un cuidado apropiado al prescribir LURAP a pacientes con condiciones que pueden contribuir a un aumento de la temperatura corporal central, por ej., entrenamiento extenuante, exposición a calor extremo, recibir medicación con actividad anticolinérgica concomitante, o presentar deshidratación.

**Suicidio:** La posibilidad de un intento de suicidio es inherente a las enfermedades psicóticas, y el tratamiento con fármacos deberá estar acompañado por una atenta supervisión en los pacientes de alto riesgo. Las prescripciones de LURAP deberán realizarse por la menor cantidad posible de comprimidos compatible con un buen control del paciente, para reducir el riesgo de sobredosis. Se ha informado que en los estudios en esquizofrenia o depresión bipolar (tanto en monoterapia como en terapia adyuvante con litio o ácido valproico) no se informaron intentos de suicidio ni suicidios consumados.

**Activación de la manía/hipomanía:** El tratamiento antidepressivo puede aumentar el riesgo de desarrollar un episodio maniaco o hipomaniaco, particularmente en pacientes con trastorno bipolar. Se recomienda monitorear a los pacientes por la aparición de tales episodios. Se ha informado que en los estudios en depresión bipolar con monoterapia o terapia adyuvante (con litio o valproato), menos del 1% de los pacientes en los grupos tratados con lurasidona y placebo desarrollaron episodios maniacos o hipomaniacos.

**Disfagia:** La dismotilidad y aspiración esofágica han sido asociadas con el uso de antipsicóticos. La neumonía por aspiración es una causa común de morbilidad y mortalidad en pacientes ancianos, en particular en aquellos con demencia de Alzheimer avanzada. LURAP y otros antipsicóticos deben ser utilizados con precaución en pacientes en riesgo de neumonía por aspiración.

**Reacciones neurológicas adversas en pacientes con enfermedad de Parkinson o demencia con cuerpos de Lewy:** Se ha informado que los pacientes con enfermedad de Parkinson o demencia con cuerpos de Lewy presentan una sensibilidad aumentada a la medicación antipsicótica. Las manifestaciones de esta mayor sensibilidad incluyen confusión, embotamiento, inestabilidad postural con caídas frecuentes, síntomas extrapiramidales y características clínicas compatibles con el síndrome neuroleptico maligno.

**Farmacovigilancia:** Lurap se encuentra sujeto a un Plan de Gestión de Riesgos de acuerdo a la Guía de Buenas Prácticas de Farmacovigilancia promovista por la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT).

**Embarazo:** No se dispone de estudios adecuados y bien controlados sobre el uso de lurasidona en mujeres embarazadas. Los recién nacidos expuestos a antipsicóticos durante el tercer trimestre del embarazo tienen riesgo de presentar síntomas extrapiramidales y/o síntomas por supresión después del parto. Se ha informado agitación, hipertensión, hipotensión, temblores, somnolencia, problemas respiratorios y trastornos en la alimentación en estos neonatos. Estas complicaciones han variado en importancia; en algunos casos los síntomas han sido auto-limitados, en otros casos han requerido el apoyo de la unidad de cuidados intensivos y una hospitalización prolongada. Sólo se debe administrar lurasidona durante el embarazo si el beneficio potencial para la madre justifica el riesgo potencial para el feto.

**Lactancia:** Se ha informado que lurasidona se excreta en la leche de los animales de experimentación durante la lactancia. Se desconoce si lurasidona o sus metabolitos son excretados en la leche humana. Debido al potencial de reacciones adversas serias en niños que están siendo amamantados, se deberá decidir si se suspende la lactancia o se suspende el medicamento, considerando el riesgo de la suspensión de la medicación para la madre.

**Uso pediátrico:** No se ha establecido la seguridad ni la eficacia en pacientes pediátricos menores de 13 años.

**Uso geriátrico:** Los estudios clínicos con lurasidona no han incluido un número suficiente de pacientes de 65 años y mayores para determinar si responden de forma diferente que los pacientes más jóvenes. En los pacientes mayores (65 a 85 años) con psicosis, las concentraciones plasmáticas de lurasidona (20 mg/día) fueron similares a las observadas en personas jóvenes. Se desconoce si es necesario un ajuste de la dosis, basándose en la edad solamente. Los pacientes ancianos con psicosis relacionada con la demencia, que han sido tratados con lurasidona, presentan un mayor riesgo de muerte que los que recibieron placebo. LURAP no ha sido aprobado para el tratamiento de pacientes con psicosis relacionada con la demencia.

**Insuficiencia renal:** Los pacientes con insuficiencia renal leve no requieren ajuste de la dosis. En los pacientes con insuficiencia renal moderada a severa se recomienda iniciar el tratamiento con una dosis de 20 mg/día y no superar la dosis máxima de 80 mg/día.

**Insuficiencia hepática:** Los pacientes con insuficiencia hepática leve no requieren ajuste de la dosis. En los pacientes con insuficiencia hepática moderada se recomienda iniciar el tratamiento con una dosis de 20 mg/día y no superar la dosis máxima de 80 mg/día. En los pacientes con insuficiencia hepática severa se recomienda iniciar el tratamiento con una dosis de 20 mg/día y no superar la dosis máxima de 40 mg/día.

**Género y raza:** No son necesarios ajustes especiales de la dosis relacionados con estos factores.

#### INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS:

**Potencial de otros medicamentos para afectar a lurasidona:** Lurasidona es metabolizada principalmente por el CYP3A4. LURAP no debe administrarse en forma concomitante con inhibidores potentes del CYP3A4 (por ej., ketoconazol, darifenacina, ritonavir, voriconazol, mibefradil, etc.) o inductores potentes del CYP3A4 (por ej., rifampicina, avasimibe, Hierba de San Juan [hipérico], fenitoína, carbamazepina, etc.). Se recomienda reducir la dosis de LURAP a la mitad del nivel original al usarlo en forma concomitante con inhibidores moderados de CYP3A4 (por ej., diltiazem, atazanavir, eritromicina, flucanazol, verapamil, etc.). Si se administra LURAP en forma concomitante con un inductor moderado del CYP3A4, puede ser necesario aumentar la dosis.

**Litio:** No es necesario ajustar la dosis de LURAP cuando se lo administra en forma concomitante con litio.

**Valproato:** No es necesario ajustar la dosis de LURAP cuando se lo administra en forma concomitante con valproato. No se ha realizado un estudio específico de interacción fármaco-fármaco con valproato y lurasidona. Según los datos farmacocinéticos de los estudios sobre depresión bipolar, los niveles de valproato no fueron afectados por la lurasidona y las concentraciones de lurasidona no fueron afectadas por el valproato.

**Pomelo:** Se recomienda evitar el consumo de pomelo y de jugo de pomelo en pacientes que reciben LURAP, ya que pueden inhibir el CYP3A4 y alterar las concentraciones de lurasidona.

**Potencial de lurasidona para afectar a otros medicamentos:** No se requiere un ajuste de la dosis para co-administrarla con litio, sustratos de P-gp (digoxina), CYP3A4 (miazolam), anticonceptivos orales (etinil estradiol y norelgestromina) o valproato.

#### ABUSO Y DEPENDENCIA DE LOS MEDICAMENTOS

La lurasidona no es una sustancia controlada. No se ha estudiado sistemáticamente en humanos su potencial de abuso o dependencia física o su capacidad de inducir tolerancia. Se ha informado que los estudios clínicos con lurasidona no revelaron ninguna tendencia de conductas de procuración de drogas, pero estas observaciones no fueron sistemáticas y no es posible predecir hasta qué punto que un medicamento activo a nivel del SNC puede ser objeto de mal uso, uso recreacional o abuso una vez comercializado. Se deberá evaluar a los pacientes atentamente para detectar antecedentes de abuso de drogas y estos pacientes deberán ser observados atentamente para descubrir signos de mal uso o abuso de LURAP (por ej., desarrollo de tolerancia, conductas de procuración de drogas, aumentos de la dosis).

#### REACCIONES ADVERSAS

Las siguientes reacciones adversas se discuten con mayor detalle en otras secciones del prospecto: aumento de la mortalidad en pacientes ancianos con psicosis relacionadas con demencia, pensamientos y conductas suicidas, reacciones cerebrovasculares adversas (incluyen accidente cerebrovascular en pacientes ancianos con psicosis relacionadas con demencia), síndrome neuroleptico maligno, disquinesia tardía, cambios metabólicos (hiperglucemia y diabetes mellitus, dislipidemia y aumento de peso), hiperproliferación, leucopenia, neutropenia y agranulocitosis, hipotensión ortostática y síncope, convulsiones, potencial de disfunción cognitiva y motora, disregulación de la temperatura corporal, suicidio, activación de manía/hipomanía, disragia, reacciones neurológicas adversas en pacientes con enfermedad de Parkinson o demencia con cuerpos de Lewy.

Dado que los estudios clínicos se realizan bajo condiciones muy variables, los porcentajes de reacciones adversas observados en los estudios clínicos de un medicamento no pueden compararse directamente con los porcentajes de los estudios clínicos de otros fármacos y pueden no reflejar los porcentajes observados en la práctica clínica.

**Esquizofrenia:** En estudios clínicos de corto plazo en esquizofrenia, usando dosis diarias 20 a 160 mg se han informado los hallazgos que se describe a continuación. Las reacciones adversas más frecuentes (incidencia  $\geq 5\%$ ) fueron somnolencia, acatisia, síntomas extrapiramidales y náuseas. Un total de 9,5% de los pacientes tratados con lurasidona y 9,3% de los pacientes tratados con placebo interrumpieron el tratamiento debido a reacciones adversas. No se registraron reacciones adversas asociadas a la suspensión en los pacientes tratados con lurasidona. Las reacciones adversas asociadas con el uso de lurasidona que presentaron una incidencia del 2% o mayor fueron:

**Trastornos gastrointestinales:** Náuseas, vómitos, dispepsia, hipersecreción salival.  
**Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:** Dolor de espalda.  
**Trastornos del sistema nervioso:** Somnolencia, acatisia, trastorno extrapiramidal, mareos.  
**Trastornos psiquiátricos:** Insomnio, agitación, ansiedad, inquietud.

Se ha informado que la incidencia de acatisia y síntomas extrapiramidales estuvo relacionada con la dosis.

**Depresión bipolar (monoterapia):** En estudios clínicos de corto plazo en depresión bipolar, usando dosis diarias 20 a 120 mg como monoterapia, se han informado los hallazgos que se describen a continuación. Las reacciones adversas más frecuentes (incidencia  $\geq 5\%$ ) fueron: acatisia, síntomas extrapiramidales, somnolencia, náuseas, vómitos, diarrea y ansiedad. Un total de 6,0% de los pacientes tratados con lurasidona y 5,4% de los pacientes tratados con placebo interrumpieron el tratamiento debido a reacciones adversas. No se registraron reacciones adversas asociadas a la suspensión en pacientes tratados con lurasidona. Las reacciones adversas asociadas con el uso de lurasidona como monoterapia con una incidencia

del 2% o mayor, en pacientes con depresión bipolar, fueron:  
**Trastornos gastrointestinales:** Náuseas, boca seca, vómitos, diarrea.  
**Infecciones o infestaciones:** Rinofaringitis, gripe, infecciones del tracto urinario.  
**Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:** Dolor de espalda.

**Trastornos del sistema nervioso:** Síntomas extrapiramidales, acatisia, somnolencia.  
**Trastornos psiquiátricos:** Ansiedad.

Se ha informado que la incidencia de náuseas, somnolencia, acatisia y síntomas extrapiramidales estuvo relacionada con la dosis.

**Depresión bipolar (terapia adyuvante con litio o valproato):** En estudios clínicos de corto plazo en depresión bipolar, usando dosis diarias 20 a 120 mg como, se han informado los hallazgos que se describen a continuación. Las reacciones adversas más frecuentes (incidencia  $\geq 5\%$ ) fueron acatisia y somnolencia. Un total de 5,8% de los pacientes tratados con lurasidona y 4,8% de los pacientes tratados con placebo interrumpieron el tratamiento debido a reacciones adversas. No se registraron reacciones adversas asociadas a la suspensión en los pacientes tratados con lurasidona. Las reacciones adversas asociadas con el uso de lurasidona como terapia adyuvante del litio o del valproato, con una incidencia del 2% o mayor, en pacientes con depresión bipolar, fueron:

**Trastornos gastrointestinales:** Náuseas, vómitos.  
**Trastornos generales:** Fatiga.

**Infecciones o infestaciones:** Rinofaringitis.

**Trastornos metabólicos y de la nutrición:** Aumento del apetito, aumento de peso.

**Trastornos del sistema nervioso:** Síntomas extrapiramidales, somnolencia, acatisia.

**Trastornos psiquiátricos:** Inquietud.

**Adolescentes:** En estudios clínicos de corto plazo realizados en adolescentes con esquizofrenia, usando una dosis diaria de 40 a 80 mg, se han informado los hallazgos que se describen a continuación. Las reacciones adversas más frecuentes (incidencia  $\geq 5\%$ ) en pacientes adolescentes (< 17 a 17 años) fueron: somnolencia, náusea, acatisia, síntomas extrapiramidales, vómitos y rinitis o rinorrea. Un total de 4% de los pacientes tratados con lurasidona y 8% de los pacientes tratados con placebo interrumpieron el tratamiento debido a reacciones adversas. Las reacciones adversas asociadas con el uso de lurasidona en adolescentes con esquizofrenia, con una incidencia del 2% o mayor, fueron:

**Trastornos gastrointestinales:** náusea, vómitos, diarrea, sequedad bucal.

**Infecciones:** infecciones respiratorias virales, rinitis, rinorrea, congestión nasal, dolor orofaríngeo, taquicardia.

**Trastornos del sistema nervioso central:** somnolencia, acatisia, mareos.

**Síntomas extrapiramidales:**

**Esquizofrenia:** En los estudios de corto plazo en esquizofrenia, con control de placebo, en los pacientes tratados con lurasidona la incidencia de síntomas extrapiramidales, excluyendo la acatisia y la inquietud, fue de 13,3% frente al 5,8% en los pacientes tratados con placebo. La incidencia de acatisia fue de 12,9% con lurasidona y de 3,0% con placebo. Se observó cierta relación entre la incidencia y la dosis.

**Adolescentes:** En los estudios de corto plazo en esquizofrenia en adolescentes, con control de placebo, la incidencia síntomas extrapiramidales, excluyendo los eventos relacionados a la acatisia, fue mayor en el grupo que recibió dosis de entre 40 y 80 mg (7,7%) de lurasidona en comparación con los que recibieron placebo (3,6%). La incidencia de eventos relacionados con acatisia en pacientes que recibieron lurasidona fue de 8,9% y en los pacientes que recibieron placebo fue del 1,8%.

**Depresión bipolar (monoterapia):** En un estudio de corto plazo en depresión bipolar, con control de placebo, con monoterapia, en los pacientes tratados con lurasidona, la incidencia de síntomas extrapiramidales, excluyendo la acatisia y la inquietud, fue de 6,9% frente a 2,4% en los que recibieron placebo. La incidencia de acatisia en los pacientes tratados con lurasidona fue de 9,4% frente a 2,4% en los que recibieron placebo. La incidencia fue mayor en los pacientes que recibieron dosis más altas.

**Depresión bipolar (terapia adyuvante con litio o valproato):** En los estudios de corto plazo, con control de placebo, en depresión bipolar con terapia adyuvante, la incidencia de síntomas extrapiramidales en los pacientes tratados con lurasidona, excluyendo la acatisia y la inquietud, fue de 13,9% frente a 8,7% en los pacientes que recibieron placebo. La incidencia de acatisia con lurasidona fue de 10,8% frente a 4,8% en los pacientes que recibieron placebo. La incidencia fue mayor en los pacientes que recibieron dosis más altas.

Se ha informado que en los estudios de corto plazo, con control de placebo, sobre esquizofrenia y depresión bipolar (como monoterapia o como terapia adyuvante), se recolectó información objetiva en la Escala de Simpson-Angus (SAS) para síntomas extrapiramidales, la Escala de Acatisia de Barnes (BAS) para acatisia y en la Escala de Movimientos Involuntarios Anormales (AIMS) en lo referido a las disquisias. En todos los casos, el porcentaje de pacientes que cambiaron de normal a anormal fue mayor en los pacientes tratados con lurasidona que en aquellos que recibieron placebo.

**Distonia:**

**Efecto de clase:** Pueden presentarse síntomas de distonia, contracciones anormales prolongadas de grupos musculares, en individuos susceptibles durante los primeros días de tratamiento con antipsicóticos. Los síntomas distónicos incluyen: espasmo de los músculos del cuello, en algunos casos con progresión hacia la estrechez de la garganta, dificultad para tragar, dificultad para respirar, y/o protrusión de la lengua. Aunque estos síntomas pueden presentarse con dosis bajas, ocurren con mayor frecuencia y mayor severidad con antipsicóticos de primera generación de alta potencia y con dosis mayores. Se observa un riesgo alto de distonia aguda en hombres y en los individuos más jóvenes.

**Esquizofrenia:** Se ha informado que en los estudios clínicos en esquizofrenia, se registró mayor incidencia de distonia en los pacientes tratados con lurasidona que en los pacientes que recibieron placebo, y la incidencia fue generalmente mayor en los individuos que recibieron dosis mayores. Se informó que siete pacientes interrumpieron los estudios clínicos por presentar eventos distónicos, cuatro de ellos con dosis de 80 mg/día y tres con dosis de 120 mg/día.

**Adolescentes:** En estudios a corto plazo, controlados con placebo en adolescentes con esquizofrenia, un 1% de los pacientes que recibieron lurasidona tuvieron distonia en comparación con 0% de los pacientes que recibieron placebo. Ningún paciente discontinuó el estudio clínico debido a distonias. Depresión bipolar (monoterapia): Se ha informado que en los estudios clínicos de corto plazo en depresión bipolar, se registró distonia en 0,9% de los pacientes tratados con lurasidona y en 0,0% de los pacientes que recibieron placebo. Ningún paciente interrumpió el estudio clínico debido a eventos distónicos.

**Depresión bipolar (terapia adyuvante con litio o valproato):** En los estudios clínicos, con terapia adyuvante en depresión bipolar, se registró distonia en 1,1% de los pacientes tratados con lurasidona, en comparación con 0,6% de los pacientes que recibieron placebo. Ningún paciente interrumpió el estudio clínico debido a eventos distónicos.

**Otras reacciones adversas observadas durante la evaluación de lurasidona previa a su comercialización:** A continuación se presenta una lista de reacciones adversas informadas por los pacientes tratados con lurasidona en dosis múltiples  $\geq 20$  mg, en una toma diaria, en pacientes con esquizofrenia. Se mencionan las reacciones que podrían tener importancia clínica, así como las reacciones que probablemente estén relacionadas con el fármaco sobre una base farmacológica u otras, aunque no necesariamente fueron causadas por el medicamento.

**Trastornos sanguíneos y linfáticos:** No frecuentes: anemia.

**Trastornos cardíacos:** Frecuentes: taquicardia. No frecuentes: bloqueo AV de primer grado, angina de pecho, bradicardia.

**Trastornos auditivos y laberínticos:** No frecuentes: vértigo.

**Trastornos visuales:** Frecuentes: visión borrosa.

**Trastornos gastrointestinales:** Frecuentes: dolor abdominal, diarrea. No frecuentes: gastritis.

**Trastornos generales y condiciones del lugar de administración:** Raros: muerte súbita.

**Alteraciones de laboratorio:** Frecuentes: aumento de la CPK, aumento de la creatinina sérica.

**Trastornos metabólicos y del sistema de nutrición:** Frecuentes: disminución del apetito.

**Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:** Raros: rabdomiolisis.

**Trastornos del sistema nervioso:** No frecuentes: accidente cerebrovascular, disartria.

**Trastornos psiquiátricos:** No frecuentes: sueños anormales, ataques de pánico, trastorno del sueño.

**Trastornos renales y urinarios:** No frecuentes: disuria. Raros: insuficiencia renal.

**Aparato reproductor y trastornos mamarios:** No frecuentes: amenorrea, dismenorrea. Raros: agrandamiento mamario, mastodinia, galactorrea, disfunción eréctil.

**Trastornos cutáneos y subcutáneos:** Frecuentes: erupción cutánea, prurito. Raros: angioedema.

**Trastornos vasculares:** Frecuentes: hipertensión.

#### SOBREDOSIFICACIÓN

**Experiencia en humanos:** Se ha informado un caso de sobredosificación accidental o intencional en un paciente que ingirió una dosis estimada de 560 mg de lurasidona. Este paciente se recuperó sin secuelas y reanudó el tratamiento durante dos meses adicionales.

**Manejo de la sobredosis:** Consultar a un Servicio de Toxicología por una orientación y por un asesoramiento actualizados. No existe un antídoto específico para lurasidona. En consecuencia, se deberán instituir medidas de apoyo apropiadas y se deberá continuar con la supervisión médica y el monitoreo exhaustivos hasta tanto el paciente se recupere. Se debe considerar la posibilidad de una sobredosis por múltiples medicamentos. Se debe comenzar de inmediato el monitoreo cardiovascular, incluyendo un monitoreo electrocardiográfico continuo por posibles arritmias. En el caso de que se administre una terapia con antiarrítmicos, la disipiramide, procainamida y quinidina tienen un peligro teórico de efectos aditivos de prolongación del intervalo QT, al ser administradas a pacientes con una sobredosis aguda de lurasidona. En forma similar, las propiedades afro-bloqueantes del brelitio pueden sumarse a las de lurasidona, resultando en una hipotensión problemática. La hipotensión y el colapso circulatorio deberán ser tratados con medidas apropiadas. No se debe administrar epinefrina, dopamina ni otros simpaticomiméticos con actividad beta-agonista, dado que la estimulación beta puede empeorar la hipotensión del bloqueo  $\alpha_1$  inducido por lurasidona. Si se producen síntomas extrapiramidales severos, se deberá administrar medicación anticolinérgica. Se deberá considerar la posibilidad de realizar un lavado gástrico (después de una intubación si el paciente está inconsciente) y la administración de carbón activado junto con un laxante. La posibilidad de un estado de confusión (embotamiento), convulsiones o reacción distónica de cabeza y cuello después de una sobredosis pueden crear un riesgo de aspiración con la emesis inducida. Ante la eventualidad de una sobredosis hospitalizada, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología. Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666 / 2247; Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648 / 4658-7777.

#### PRESENTACIONES

**LURAP 20 mg:** Envases conteniendo 30 comprimidos recubiertos.

**LURAP 40 mg:** Envases conteniendo 30 comprimidos recubiertos.

**LURAP 60 mg:** Envases conteniendo 30 comprimidos recubiertos.

**LURAP 80 mg:** Envases conteniendo 30 comprimidos recubiertos.

**ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN UNA NUEVA RECETA MÉDICA**

**MAINTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

**CONSERVAR EN LUGAR SECO A TEMPERATURA INFERIOR A 30°C**

Industria Argentina. Venta bajo receta archivada.

Fecha de última revisión: Diciembre 2017.

Medicamento Autorizado por el Ministerio de Salud. Certificado N° 57.207.

Directora Técnica: Viviana Silvia Rivas, Farmacéutica y Bioquímica

Elaborado en José E. Rodó 6424, C1440AK, Capital Federal y/o Álvaro Barros 1113, B1838CMC, Luis Guillón, Pcia. de Buenos Aires.

Investi Farma S.A.

Lisandro de la Torre 2160, C1440ECW, Buenos Aires.

Información al Consumidor 4346-9910 / 0810-333-5431

INVESTI

B 1740001842  
IN2079 0116

185 / 1565