

MONOGRAPHIE DU PRODUIT

PrNRA-LURASIDONE

Comprimés de chlorhydrate de lurasidone

20 mg, à 40 mg, à 60 mg, à 80 mg et à 120 mg

Antipsychotique

Nora Pharma Inc.
1565, boul. Lionel-Boulet,
Varenes, QC, Canada
J3X 1P7

Date de préparation :
8 juillet 2024

Numéro de contrôle de la soumission : 282466

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE	3
CONTRE-INDICATIONS.....	5
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....	5
EFFETS INDÉSIRABLES	20
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	54
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	58
SURDOSAGE.....	61
ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	62
CONSERVATION ET STABILITÉ.....	64
INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	64
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT ..	65
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	66
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....	66
ESSAIS CLINIQUES	67
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	73
TOXICOLOGIE.....	75
RÉFÉRENCES.....	81
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AU CONSOMMATEUR.....	82

Pr NRA-LURASIDONE
Comprimés de chlorhydrate de Lurasidone

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme pharmaceutique et teneur	Ingrédients non médicaux
Orale	Comprimés pelliculés/ 20 mg, 40 mg, 60 mg, 80 mg et 120 mg	Mannitol, amidon de maïs, croscarmellose sodique, hypromellose et stéarate de magnésium. Les comprimés sont pelliculés avec un matériau de revêtement contenant de l'hypromellose, du dioxyde de titane et du polyéthylène glycol 8000. De plus, le comprimé de 80 mg contient de l'oxyde de fer jaune et du Laque d'Aluminium FD&C Bleu N° 2

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

Adultes

Schizophrénie

NRA-LURASIDONE (chlorhydrate de lurasidone) est indiqué dans le traitement des manifestations de la schizophrénie.

L'efficacité antipsychotique du Chlorhydrate de Lurasidone a été établie lors d'études contrôlées de courte durée (6 semaines) (voir **ESSAIS CLINIQUES**). L'efficacité à long terme du Chlorhydrate de Lurasidone, c'est-à-dire au-delà de 6 semaines, n'a pas été systématiquement évaluée dans le cadre d'études contrôlées chez des patients présentant des manifestations de schizophrénie.

Épisodes dépressifs associés au trouble bipolaire de type I

NRA-LURASIDONE est indiqué en monothérapie ou en traitement d'appoint avec le lithium ou le valproate dans la prise en charge de courte durée des épisodes dépressifs associés au trouble bipolaire de type I.

L'efficacité à long terme de chlorhydrate de lurasidone, c'est-à-dire au-delà de 6 semaines, n'a pas été systématiquement évaluée dans le cadre d'études contrôlées. Le médecin qui choisit de prescrire NRA-LURASIDONE pendant des périodes prolongées doit réévaluer périodiquement l'utilité à long term du médicament pour le patient traité

Personnes âgées (>65 ans) :

NRA-LURASIDONE n'est pas indiqué chez les patients âgés atteints de démence (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Mises en garde et précautions importantes et Populations particulières**). L'innocuité et l'efficacité de chlorhydrate de lurasidone chez les patients âgés de 65 ans ou plus n'ont pas été établies.

Enfants (<18 ans) :

Au moment de prescrire aux adolescents atteints de schizophrénie ou aux adolescents présentant des épisodes dépressifs associés au trouble bipolaire de type I, les cliniciens doivent prendre en compte les préoccupations en matière d'innocuité associées à tous les médicaments antipsychotiques, notamment les effets extrapyramidaux, l'hyperglycémie, le gain de poids et l'hyperlipidémie, qui peuvent être plus fréquents ou plus graves dans cette population de patients que chez les adultes (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS** et **EFFETS INDÉSIRABLES**). NRA-LURASIDONE ne doit être prescrit aux adolescents atteints de schizophrénie ou de trouble bipolaire de type I que par des cliniciens qui sont expérimentés dans le diagnostic et le traitement des adolescents atteints de maladie psychiatrique ainsi que dans la détection et la prise en charge précoces des problèmes d'innocuité susmentionnés associés à cette classe de médicaments.

Schizophrénie

NRA-LURASIDONE est indiqué dans le traitement des manifestations de la schizophrénie chez les adolescents (de 15 à 17 ans).

L'innocuité et l'efficacité du Chlorhydrate de Lurasidone chez les adolescents (de 13 à 17 ans) ont été évaluées lors d'une étude contrôlée de courte durée (6 semaines) (voir **ESSAIS CLINIQUES**). NRA-LURASIDONE n'est pas indiqué dans le traitement de la schizophrénie chez les adolescents de moins de 15 ans en raison d'un manque de données sur l'innocuité et l'efficacité (voir **EFFETS INDÉSIRABLES, ESSAIS CLINIQUES, Schizophrénie, Adolescents**).

L'efficacité à long terme du Chlorhydrate de Lurasidone, c'est-à-dire au-delà de 6 semaines, n'a pas été systématiquement évaluée dans le cadre d'études contrôlées chez des patients présentant des manifestations de schizophrénie. Le médecin qui choisit de prescrire NRA-LURASIDONE pendant des périodes prolongées chez des adolescents présentant des manifestations de schizophrénie doit réévaluer périodiquement l'utilité à long terme du médicament pour le patient traité. L'innocuité et l'efficacité du Chlorhydrate de Lurasidone chez les patients âgés de moins de 13 ans n'ont pas été établies.

Épisodes dépressifs associés au trouble bipolaire de type I

NRA-LURASIDONE est indiqué en monothérapie dans la prise en charge de courte durée des épisodes dépressifs associés au trouble bipolaire de type I chez les adolescents (de 13 à 17 ans).

L'innocuité et l'efficacité du Chlorhydrate de Lurasidone administré à raison de 20 à 80 mg/jour dans le traitement de la dépression bipolaire chez les enfants et les adolescents (de 10 à 17 ans) ont été évaluées lors d'une étude clinique contrôlée par placebo d'une durée de 6 semaines menée chez 343 enfants et adolescents. Le NRA-LURASIDONE n'est pas indiqué dans le traitement des

épisodes dépressifs associés au trouble bipolaire de type 1 chez les patients âgés de moins de 13 ans en raison d'un manque de données sur l'innocuité et l'efficacité (voir **EFFETS INDÉSIRABLES, POSOLOGIE ET ADMINISTRATION** et **ESSAIS CLINIQUES**).

CONTRE-INDICATIONS

NRA-LURASIDONE (chlorhydrate de lurasidone) est contre-indiqué chez les patients ayant une hypersensibilité connue au chlorhydrate de lurasidone ou à d'autres ingrédients de cette préparation (pour la liste complète des ingrédients, voir **FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**). On a observé un œdème de Quincke associé à la lurasidone (voir **EFFETS INDÉSIRABLES**).

L'administration de NRA-LURASIDONE est contre-indiquée avec les inhibiteurs puissants du CYP3A4 (p. ex., kétoconazole) et les inducteurs puissants du CYP3A4 (p. ex., rifampicine) (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes Mortalité

accrue chez les patients âgés atteints de démence

Les patients âgés atteints de démence traités par un antipsychotique atypique présentent un risque de décès plus élevé que ceux recevant un placebo. Une analyse des résultats de 13 essais cliniques contrôlés par placebo visant à évaluer divers antipsychotiques atypiques (durée modale de 10 semaines) chez de tels patients a mis en évidence un taux de mortalité 1,6 fois plus élevé, en moyenne, chez les patients traités. Même si les causes variaient, la plupart des décès étaient d'origine cardiovasculaire (p. ex., insuffisance cardiaque ou mort subite) ou infectieuse (p. ex., pneumonie) [voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Utilisation chez les patients âgés atteints de démence].**

Généralités

Régulation de la température corporelle

Les antipsychotiques peuvent perturber la capacité de l'organisme à réduire la température centrale du corps. Il est recommandé de faire preuve de prudence lorsqu'on prescrit NRA-LURASIDONE (chlorhydrate de lurasidone) à des patients exposés à des conditions susceptibles de favoriser l'élévation de la température centrale, p. ex., activité physique intense, exposition à une chaleur extrême, administration concomitante de médicaments à action anticholinergique ou déshydratation.

Carcinogénèse et mutagenèse

Pour obtenir des données sur les recherches menées chez l'animal, voir **TOXICOLOGIE**.

Appareil cardiovasculaire

Hypotension orthostatique et syncope

NRA-LURASIDONE peut entraîner une hypotension orthostatique, qui pourrait être attribuable à son effet antagoniste sur les récepteurs α_1 -adrénergiques.

NRA-LURASIDONE doit être utilisé avec prudence chez les patients âgés et les patients présentant une maladie cardiovasculaire connue (p. ex., insuffisance cardiaque, antécédents d'infarctus du myocarde, ischémie ou anomalies de la conduction), une maladie cérébrovasculaire ou un état susceptible de les prédisposer à l'hypotension (p. ex., déshydratation, hypovolémie et traitement par un antihypertenseur). Chez tous ces patients, il faut envisager la surveillance des signes vitaux orthostatiques.

L'évaluation de l'hypotension orthostatique était définie par des variations des signes vitaux (diminution ≥ 20 mm Hg de la tension artérielle systolique et augmentation ≥ 10 bpm du pouls, des positions assise à debout ou couchée à debout).

Schizophrénie

Adultes

La fréquence des cas d'hypotension orthostatique et de syncope qui ont été signalés comme des effets indésirables au cours des études de courte durée contrôlées par placebo sur la schizophrénie chez les patients recevant Chlorhydrate de Lurasidone et chez les patients recevant le placebo étaient, respectivement, de 0,3 % (5/1508) et 0,1 % (1/708) pour l'hypotension orthostatique et de 0,1 % (2/1508) et 0 % (0/708) pour la syncope. Lors des études cliniques de courte durée, l'hypotension orthostatique, déterminée par les signes vitaux et se manifestant à toute évaluation suivant l'évaluation initiale, est survenue à une fréquence de 4,2 % avec Chlorhydrate de Lurasidone à 40 mg, de 3,3 % avec Chlorhydrate de Lurasidone à 80 mg, de 3,7 % avec Chlorhydrate de Lurasidone à 120 mg et de 2,5 % avec Chlorhydrate de Lurasidone à 160 mg comparativement à 1,6 % avec le placebo.

Adolescents

La fréquence des cas d'hypotension orthostatique qui ont été signalés comme des effets indésirables au cours de l'étude de courte durée contrôlée par placebo sur la schizophrénie chez les adolescents était de 0,5 % (1/214) chez les patients recevant Chlorhydrate de Lurasidone et de 0 % (0/112) chez les patients recevant le placebo. Aucun cas de syncope n'a été signalé. Dans une étude clinique de courte durée sur la schizophrénie chez les adolescents, l'hypotension orthostatique, déterminée par les signes vitaux, est survenue à une fréquence de 0 % dans le groupe recevant Chlorhydrate de Lurasidone à 40 mg et de 2,9 % dans le groupe recevant Chlorhydrate de Lurasidone à 80 mg, comparativement à 1,8 % dans le groupe sous placebo.

Dépression bipolaire

Adultes

Monothérapie

Lors de l'étude de courte durée contrôlée par placebo en monothérapie, aucun événement indésirable lié à l'hypotension orthostatique ou à la syncope n'a été signalé. L'hypotension orthostatique, déterminée par les signes vitaux et se manifestant à toute évaluation suivant l'évaluation initiale, est survenue à une fréquence de 6,8 % dans le groupe recevant Chlorhydrate de Lurasidone à des doses variant de 20 à 60 mg et de 4,3 % dans le groupe recevant Chlorhydrate de Lurasidone à des doses variant de 80 à 120 mg comparativement à 1,2 % dans le groupe sous placebo.

Traitement d'appoint

Lors des études de courte durée contrôlées par placebo administré à des doses variables en traitement d'appoint, aucun événement indésirable lié à l'hypotension orthostatique ou à la syncope n'a été signalé. L'hypotension orthostatique, déterminée par les signes vitaux et se manifestant à toute évaluation suivant l'évaluation initiale, est survenue à une fréquence de 4,5 % dans le groupe recevant Chlorhydrate de Lurasidone à des doses variant de 20 à 120 mg comparativement à 4,9 % dans le groupe sous placebo.

Enfants et adolescents

Lors de l'étude de courte durée contrôlée par placebo sur la dépression bipolaire chez les enfants et les adolescents, aucun événement indésirable lié à l'hypotension orthostatique n'a été signalé. Aucun cas de syncope n'a été signalé chez les sujets traités par Chlorhydrate de Lurasidone. L'hypotension orthostatique, déterminée par les signes vitaux et se manifestant à toute évaluation suivant l'évaluation initiale, est survenue à une fréquence de 1,1 % dans le groupe recevant Chlorhydrate de Lurasidone à des doses variant de 20 à 80 mg/jour comparativement à 0,6 % dans le groupe sous placebo.

Intervalle QT

Étude approfondie de l'intervalle QT : Les effets du Chlorhydrate de Lurasidone sur les intervalles QT et QTc ont été évalués dans le cadre d'une étude visant l'analyse des intervalles QT à laquelle ont participé 87 patients atteints de schizophrénie dont l'état était cliniquement stable, qui ont été traités par Chlorhydrate de Lurasidone à des doses de 120 mg ou de 600 mg une fois par jour, ou par la ziprasidone, utilisée comme témoin positif, à raison de 80 mg deux fois par jour. On a recueilli des données électrocardiographiques pendant une période de 8 heures le jour initial de l'étude (jour 0) et le onzième jour de la période de traitement à double insu. On a observé des allongements statistiquement significatifs, par rapport aux valeurs initiales, de l'intervalle QTcF (n = 63) pendant une période de 1 à 8 heures après l'administration des doses de 120 mg et de 600 mg de lurasidone et de 160 mg de ziprasidone. Les allongements moyens maximaux de l'intervalle QTcF, par rapport aux valeurs initiales, étaient de 11,6 msec pour la lurasidone à 120 mg (n = 22), de 9,9 msec pour la lurasidone à 600 mg (n = 18) et de 21,1 msec pour la ziprasidone (n = 23). Lors de cette étude, on n'a pas observé de lien apparent entre la dose (exposition) et la réponse au traitement. Aucun patient traité par Chlorhydrate de Lurasidone n'a présenté d'allongements de l'intervalle QTc ≥ 60 msec par rapport aux valeurs initiales, ni un intervalle QTc ≥ 500 msec.

Études cliniques de phases 2/3 : Dans le cadre des études de courte durée contrôlées par placebo, on a réalisé une seule ÉCG en 12 dérivation au moment de la sélection des patients, au début de la plupart des études et à au moins une reprise pendant la période à double insu, et à un certain moment avant l'administration de la dose ou à un seul moment après l'administration de la dose. Lors d'études de courte durée contrôlées par placebo, on n'a signalé aucun allongement de l'intervalle QTc dépassant 500 msec chez les patients traités par Chlorhydrate de Lurasidone ou ceux recevant le placebo ou tout autre agent comparateur actif, après la période initiale.

NRA-LURASIDONE ne doit pas être utilisé en association avec des médicaments dont on sait qu'ils allongent l'intervalle QTc, notamment les antiarythmiques de la classe 1A (p. ex., quinidine, procaïnamide) ou de la classe 3 (p. ex., amiodarone, sotalol), les antipsychotiques (p. ex., ziprasidone, chlorpromazine, thioridazine) et les antibiotiques (p. ex., gatifloxacine, moxifloxacine). De plus, chez les patients ayant des antécédents d'arythmies cardiaques et présentant d'autres facteurs pouvant faire augmenter le risque de torsades de pointes et (ou) de mort subite, on doit éviter d'administrer NRA-LURASIDONE en association avec des médicaments qui allongent l'intervalle QTc, y compris la bradycardie, l'hypokaliémie ou l'hypomagnésémie et la présence d'un allongement congénital de l'intervalle QT.

Thromboembolie veineuse

Voir aussi **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**, Système hématologique, **Thromboembolie veineuse**.

Dépendance et tolérance

Le Chlorhydrate de Lurasidone n'a pas été systématiquement étudié chez les humains en ce qui a trait au risque d'abus ou de dépendance physique, ou à sa capacité d'induire une tolérance. Bien que les études cliniques portant n'aient révélé aucune tendance aux conduites toxicophiles, ces observations n'étaient pas systématiques et il est impossible de prédire, en se basant sur cette expérience limitée, dans quelle mesure un médicament agissant sur le SNC pourrait être mal utilisé, détourné de son usage prévu ou utilisé de façon abusive une fois commercialisé. Par conséquent, les patients doivent être soumis à une évaluation rigoureuse minutieuse visant à déceler tout antécédent d'abus de médicaments et, le cas échéant, il faut les surveiller étroitement afin de déceler tout signe de mauvais usage ou d'usage abusif de Chlorhydrate de Lurasidone (p. ex., apparition d'une tolérance, comportement trahissant une psychodépendance, augmentation de la dose).

Système endocrinien et métabolisme

Hyperglycémie et diabète sucré (voir EFFETS INDÉSIRABLES)

Des cas d'hyperglycémie parfois très graves et associés à une acidocétose, à un coma hyperosmolaire ou à un décès ont été signalés chez des patients traités par des antipsychotiques atypiques. Ces cas ont été, pour la plupart, observés dans le cadre de l'utilisation clinique du médicament après sa commercialisation et des études épidémiologiques, mais non pas au cours des essais cliniques. Une acidocétose diabétique est survenue chez des patients traités par des antipsychotiques qui ne présentaient pas d'antécédents connus d'hyperglycémie.

Lors d'essais cliniques, on a parfois signalé des cas d'hyperglycémie ou d'exacerbation d'un diabète préexistant pendant le traitement par Chlorhydrate de Lurasidone.

La possibilité d'un risque sous-jacent plus élevé de diabète de type 2 chez les patients atteints de schizophrénie et l'incidence croissante du diabète de type 2 dans la population générale compliquent l'évaluation du lien entre la prise d'un antipsychotique atypique et les anomalies de la glycémie. Compte tenu de ces facteurs confusionnels, le lien entre la prise d'un antipsychotique atypique et la survenue d'effets indésirables liés à l'hyperglycémie n'a pas encore été complètement élucidé. Toutefois, des études épidémiologiques (ne portant pas sur Chlorhydrate de Lurasidone) semblent indiquer un risque accru d'effets indésirables liés à l'hyperglycémie apparue en cours de traitement chez les patients recevant des antipsychotiques atypiques. Étant donné que Chlorhydrate de Lurasidone n'avait pas encore été commercialisé au moment des études, on ignore si ce risque accru est associé au Chlorhydrate de Lurasidone. On ne dispose d'aucune estimation précise du risque d'effets indésirables liés à l'hyperglycémie chez les patients prenant un antipsychotique atypique.

Il faut mesurer la glycémie et le poids des patients au début du traitement et à intervalles réguliers par la suite. Les symptômes évocateurs d'une hyperglycémie, notamment la polydipsie, la polyurie, la polyphagie et la faiblesse doivent également faire l'objet d'une surveillance chez les patients recevant des antipsychotiques atypiques. Il faut soumettre les patients qui présentent des symptômes d'hyperglycémie pendant le traitement par un antipsychotique atypique à un test de glycémie à jeun. Dans certains cas, la glycémie est revenue à la normale après l'arrêt du traitement par l'antipsychotique atypique en cause; cependant, certains patients ont dû poursuivre un traitement antidiabétique malgré l'arrêt du médicament soupçonné. Les patients présentant des facteurs de risque de diabète de type 2 (p. ex., obésité, antécédents familiaux de diabète) chez qui un traitement par un antipsychotique atypique est mis en route doivent subir un test de glycémie à jeun au début du traitement et à intervalles réguliers par la suite. Il convient de surveiller les patients qui commencent un traitement par un antipsychotique atypique et chez qui un diagnostic de diabète de type 2 a été posé afin de déceler toute détérioration de l'équilibre glycémique.

Hyperprolactinémie

Comme les autres médicaments qui inhibent les récepteurs dopaminergiques D₂, Chlorhydrate de Lurasidone peut élever les taux de prolactine (voir **EFFETS INDÉSIRABLES**).

L'hyperprolactinémie peut supprimer la GnRH (hormone de libération des gonadotrophines) hypothalamique, entraînant une réduction de la sécrétion des gonadotrophines hypophysaires, ce qui, à son tour, peut inhiber la fonction reproductive en portant atteinte à la stéroïdogénèse gonadique tant chez les femmes que chez les hommes. Divers troubles, tels que la galactorrhée, l'aménorrhée, la gynécomastie et l'impuissance, ont été signalés avec des composés qui élèvent le taux de prolactine. Une hyperprolactinémie prolongée, accompagnée d'un hypogonadisme, peut entraîner une baisse de la densité minérale osseuse, aussi bien chez les hommes que chez les femmes.

D'après les expériences effectuées sur des cultures tissulaires, un tiers environ des cancers du sein chez l'humain dépendent de la prolactine *in vitro*, ce facteur peut se révéler important si l'on envisage l'administration de ces médicaments à une personne chez qui un cancer du sein a déjà

été dépisté. Comme il arrive souvent avec ces composés qui augmentent la libération de prolactine, une augmentation de la néoplasie de la glande mammaire a été observée lors d'une étude de carcinogénicité portant sur Chlorhydrate de Lurasidone chez des rats et des souris (voir **TOXICOLOGIE**). Compte tenu des différences physiologiques entre les rats et les humains sur le plan de la prolactine, la signification clinique de ces observations reste floue. À ce jour, ni les études cliniques, ni les études épidémiologiques n'ont révélé d'association entre l'administration prolongée de ces médicaments et les tumeurs mammaires.

Schizophrénie

Adultes

Dans le cadre d'études de courte durée contrôlées par placebo portant sur la schizophrénie, la proportion de patients présentant des élévations des taux de prolactine $\geq 5 \times$ LSN était de 2,8 % chez les patients traités par Chlorhydrate de Lurasidone par rapport à 1,0 % chez les patients recevant le placebo. La proportion de patientes (femmes) présentant des élévations des taux de prolactine $\geq 5 \times$ LSN était de 5,7 % chez les patientes traitées par Chlorhydrate de Lurasidone par rapport à 2,0 % chez les patientes recevant le placebo. La proportion de patients (hommes) présentant des élévations des taux de prolactine $\geq 5 \times$ LSN était de 1,6 % chez les patients traités par rapport à 0,6 % chez les patients recevant le placebo.

Adolescents

La proportion de patients présentant des élévations des taux de prolactine $\geq 5 \times$ LSN était de 0,5 % chez les patients traités par Chlorhydrate de Lurasidone (1,0 % pour la dose de 40 mg et 0 % pour la dose de 80 mg) par rapport à 1,0 % chez les patients recevant le placebo. La proportion de patientes (filles) présentant des élévations des taux de prolactine $\geq 5 \times$ LSN était de 1,3 % chez les patientes traitées par Chlorhydrate de Lurasidone (2,4 % pour la dose de 40 mg et 0 % pour la dose de 80 mg) par rapport à 0 % chez les patientes recevant le placebo. La proportion de patients (garçons) présentant des élévations des taux de prolactine $\geq 5 \times$ LSN était de 0 % chez les patients traités par Chlorhydrate de Lurasidone par rapport à 1,6 % chez ceux recevant le placebo.

Dépression bipolaire

Adultes

Monothérapie

Lors de l'étude de courte durée contrôlée par placebo en monothérapie, la proportion de patients présentant des élévations des taux de prolactine $\geq 5 \times$ LSN était de 0,4 % chez les patients traités par Chlorhydrate de Lurasidone par rapport à 0 % chez les patients recevant le placebo. La proportion de patientes (femmes) présentant des élévations des taux de prolactine $\geq 5 \times$ LSN était de 0,6 % chez les patientes traitées par Chlorhydrate de Lurasidone par rapport à 0 % chez celles recevant le placebo. Aucune élévation des taux de prolactine $\geq 5 \times$ LSN n'a été notée chez les hommes participant à cette étude.

Traitement d'appoint

Lors des études de courte durée contrôlées par placebo administré à des doses variables en traitement d'appoint, aucun patient n'a présenté des élévations des taux de prolactine $\geq 5 \times$ LSN.

Enfants et adolescents

Lors de l'étude de courte durée contrôlée par placebo sur la dépression bipolaire chez les enfants et les adolescents, la proportion de patients présentant des élévations des taux de prolactine ≥ 5 x LSN était de 0 % chez les patients traités par Chlorhydrate de Lurasidone par rapport à 0,6 % chez les patients recevant le placebo. La proportion de patientes (filles) présentant des élévations des taux de prolactine ≥ 5 x LSN était de 0 % chez les patientes traitées par Chlorhydrate de Lurasidone par rapport à 1,3 % chez celles recevant le placebo. La proportion de patients (garçons) présentant des élévations des taux de prolactine ≥ 5 x LSN était de 0 % chez les patients traités par Chlorhydrate de Lurasidone par rapport à 0 % chez ceux recevant le placebo.

La variation médiane des taux de prolactine entre le début et la fin de l'étude était de +1,10 ng/mL chez les patients traités par Chlorhydrate de Lurasidone et de +0,50 ng/mL chez les patients recevant le placebo. En ce qui concerne les patients traités par Chlorhydrate de Lurasidone, la variation médiane entre le début et la fin de l'étude était de +0,85 ng/mL chez les hommes et de +2,50 ng/mL chez les femmes (voir **EFFETS INDÉSIRABLES, Anomalies des résultats hématologiques et biochimiques, Hyperprolactinémie**].

Gain de poids

Schizophrénie

Adultes

Les données groupées provenant d'études cliniques de courte durée (6 semaines) ont montré que le gain de poids moyen a été de 0,43 kg chez les patients traités par Chlorhydrate de Lurasidone comparativement à une perte de poids de 0,02 kg chez les patients recevant le placebo. La proportion des patients présentant un gain de poids corporel ≥ 7 % (à la fin des études) était de 4,8 % chez les patients traités par Chlorhydrate de Lurasidone par rapport à 3,3 % chez les patients recevant le placebo.

Adolescents

Lors de l'étude de courte durée (6 semaines) contrôlée par placebo sur la schizophrénie chez les adolescents, le gain de poids moyen a été de 0,5 kg chez les patients traités par Chlorhydrate de Lurasidone (0,3 kg pour la dose de 40 mg et 0,7 kg pour la dose de 80 mg) comparativement à 0,2 kg chez les patients recevant le placebo. La proportion des patients présentant un gain de poids corporel ≥ 7 % (à la fin de l'étude) était de 2,3 % chez les patients traités par Chlorhydrate de Lurasidone (2,8 % pour la dose de 40 mg et 1,9 % pour la dose de 80 mg) par rapport à 4,5 % chez les patients recevant le placebo.

Dépression bipolaire

Adultes

Monothérapie

Lors de l'étude de courte durée contrôlée par placebo en monothérapie, le gain de poids moyen a été de 0,29 kg chez les patients traités par Chlorhydrate de Lurasidone comparativement à -0,04 kg chez les patients recevant le placebo. La proportion des patients présentant un gain de poids corporel ≥ 7 % (à la fin de l'étude) était de 2,4 % chez les patients traités par lurasidone HCl par rapport à 0,7 % chez les patients recevant le placebo.

Traitement d'appoint

Lors des études de courte durée contrôlées par placebo administré à des doses variables en traitement d'appoint, le gain de poids moyen a été de 0,11 kg chez les patients traités par Chlorhydrate de Lurasidone comparativement à 0,16 kg chez les patients recevant le placebo. La proportion des patients présentant un gain de poids corporel ≥ 7 % (à la fin des études) était de 3,1 % chez les patients traités par Chlorhydrate de Lurasidone par rapport à 0,3 % chez les patients recevant le placebo.

Enfants et adolescents

Lors de l'étude de courte durée contrôlée par placebo sur la dépression bipolaire chez les enfants et les adolescents, 7 % des patients traités par Chlorhydrate de Lurasidone ont signalé un gain de poids corporel en tant qu'effet indésirable comparativement à 2 % des patients recevant le placebo. Le gain de poids moyen a été de 0,7 kg chez les patients traités par Chlorhydrate de Lurasidone comparativement à 0,5 kg chez les patients recevant le placebo. La proportion des patients présentant un gain de poids corporel ≥ 7 % (à la fin de l'étude) était de 4,0 % chez les patients traités par Chlorhydrate de Lurasidone par rapport à 5,3 % chez les patients recevant le placebo.

Appareil gastro-intestinal

Effet antiémétique

Les médicaments dotés d'une activité antidopaminergique peuvent avoir un effet antiémétique. Cet effet peut masquer les signes de toxicité dus à un surdosage par d'autres médicaments ou les symptômes de maladies comme une tumeur cérébrale ou une occlusion intestinale.

Appareil génito-urinaire

De rares cas de priapisme ont été signalés lors de l'utilisation d'antipsychotiques, tels que Chlorhydrate de Lurasidone. En général, cette réaction indésirable ne semblait pas être liée à la dose ni être en corrélation avec la durée du traitement.

Système hématologique

Leucopénie, neutropénie et agranulocytose

Des cas de neutropénie, de granulocytopénie et d'agranulocytose ont été signalés au cours de traitements par des antipsychotiques. Par conséquent, on recommande de réaliser un hémogramme complet chez les patients avant d'amorcer le traitement par NRA-LURASIDONE, puis périodiquement pendant toute la durée du traitement.

Les facteurs de risque possibles de leucopénie/neutropénie comprennent la présence préalable d'un faible nombre de globules blancs et des antécédents de leucopénie/neutropénie d'origine médicamenteuse. Chez les patients présentant déjà une faible numération leucocytaire ou des antécédents de leucopénie et de neutropénie d'origine médicamenteuse, l'hémogramme doit être fréquemment surveillé au cours des premiers mois de traitement et il faut arrêter le traitement par NRA-LURASIDONE dès le premier signe de baisse des leucocytes en l'absence d'autres facteurs causatifs. On doit surveiller étroitement les patients qui présentent une neutropénie afin de détecter l'apparition de fièvre ou d'autres symptômes ou signes d'infection et instaurer promptement un traitement le cas échéant.

On doit cesser le traitement par NRA-LURASIDONE chez les patients présentant une neutropénie grave (nombre absolu de neutrophiles $<1 \times 10^9/L$) et surveiller le nombre de globules blancs jusqu'à leur remontée.

Thromboembolie veineuse

Dans des rapports de cas et (ou) des études d'observation, on a signalé des cas de thromboembolie veineuse, y compris une embolie pulmonaire mortelle, lors de l'utilisation d'antipsychotiques, dont Chlorhydrate de Lurasidone. Lorsque le médecin prescrit NRA-LURASIDONE, il doit déterminer tous les facteurs de risque possibles de thromboembolie veineuse et prendre les mesures préventives appropriées.

Appareil hépatique

Voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**, **Populations particulières**, **Patients atteints d'insuffisance hépatique**, **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION** et **ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**.

Immunitaire

Réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS)

Des cas post-commercialisation de DRESS ont été rapportés en association avec des antipsychotiques atypiques similaires au sein de la classe.

Système neurologique

Syndrome malin des neuroleptiques

On a associé un ensemble de symptômes potentiellement mortels, appelé parfois syndrome malin des neuroleptiques (SMN), à l'administration d'antipsychotiques, y compris Chlorhydrate de Lurasidone (voir **EFFETS INDÉSIRABLES**).

Les manifestations cliniques du SMN sont hyperthermie, raideur musculaire, altération de l'état mental et signes d'instabilité du système nerveux autonome (irrégularité du pouls ou de la tension artérielle, tachycardie, diaphorèse et dysrythmie cardiaque). D'autres signes cliniques peuvent également se manifester : taux élevé de créatine phosphokinase, myoglobulinurie (rhabdomyolyse) et insuffisance rénale aiguë.

Pour poser le diagnostic, il est important de reconnaître les cas où le tableau clinique comprend à la fois une affection grave (p. ex., une pneumonie, une infection généralisée) et des signes et des symptômes extrapyramidaux non traités ou mal traités. Lors du diagnostic différentiel, il faut envisager également la possibilité d'un syndrome anticholinergique central, d'un coup de chaleur, d'une fièvre médicamenteuse et d'une atteinte primitive du système nerveux central.

La prise en charge du SMN doit comprendre : 1) l'arrêt immédiat de tous les antipsychotiques, dont NRA-LURASIDONE, et de toute autre médication non essentielle au traitement concomitant; 2) traitement symptomatique intensif et surveillance médicale; 3) traitement des affections concomitantes graves pour lesquelles il existe un traitement spécifique. Il n'y a pas actuellement de consensus quant au traitement pharmacologique spécifique du SMN non compliqué.

La décision de réinstaurer un antipsychotique dans le schéma thérapeutique des patients ayant récupéré d'un SMN doit être mûrement réfléchi. Il faut également surveiller le patient de très près, car des récurrences de SMN ont été rapportées.

Dyskinésie tardive (voir EFFETS INDÉSIRABLES)

La dyskinésie tardive, un syndrome potentiellement irréversible se manifestant par des mouvements involontaires, peut survenir chez les patients traités par un antipsychotique. Même si la prévalence de ce syndrome est plus forte chez les personnes âgées, plus particulièrement chez les femmes, il est impossible de se fier à ces estimations pour déterminer, à l'instauration du traitement antipsychotique, quels patients risquent de présenter ce syndrome. On ignore si les agents antipsychotiques diffèrent sur le plan du risque de dyskinésie tardive.

Le risque de manifester une dyskinésie tardive et la probabilité qu'elle se révèle irréversible augmenteraient en fonction de la durée du traitement et de la dose cumulative totale d'antipsychotiques administrée. Le syndrome peut néanmoins apparaître, bien que beaucoup plus rarement, après des périodes de traitement relativement brèves à faible dose.

On ne connaît aucun traitement pour les cas de dyskinésie tardive confirmée, bien que l'arrêt du traitement antipsychotique puisse donner lieu à une rémission partielle ou complète. Toutefois, le traitement antipsychotique lui-même peut inhiber complètement ou partiellement les signes et symptômes du syndrome et ainsi masquer le processus sous-jacent. On ignore les effets de l'inhibition des symptômes sur l'évolution à long terme du syndrome.

Compte tenu de ces observations, NRA-LURASIDONE doit être prescrit de façon à réduire au minimum le risque de dyskinésie tardive. Les traitements antipsychotiques chroniques doivent généralement être réservés aux patients atteints d'une maladie chronique qui 1) répond aux agents antipsychotiques et 2) dans les cas où des traitements de rechange aussi efficaces mais potentiellement moins néfastes ne puissent être offerts ou ne conviennent pas. Chez ces patients, il convient de rechercher la dose efficace la plus faible et le traitement le plus bref produisant une réponse clinique favorable. La nécessité de poursuivre le traitement doit être réévaluée périodiquement.

Si des signes et symptômes de dyskinésie tardive se manifestent pendant le traitement par NRA-LURASIDONE, il faut envisager l'arrêt du traitement. Toutefois, certains patients peuvent avoir besoin d'un traitement par NRA-LURASIDONE malgré la présence d'une dyskinésie tardive.

Convulsions

Comme avec d'autres antipsychotiques, il faut être prudent lorsqu'on administre NRA-LURASIDONE à des patients ayant des antécédents de convulsions ou atteints de troubles qui abaissent le seuil convulsif, comme la démence de type Alzheimer (voir **EFFETS INDÉSIRABLES**). Ces troubles peuvent être plus fréquents dans la population âgée de 65 ans et plus.

Effet possible sur les fonctions cognitive et motrice

Comme d'autres antipsychotiques, NRA-LURASIDONE peut altérer le jugement, la pensée ou les habiletés motrices (voir **EFFETS INDÉSIRABLES**). La somnolence est un effet indésirable

fréquemment signalé chez les patients traités par Chlorhydrate de Lurasidone.

Il faut mettre les patients en garde contre l'utilisation de machines dangereuses, y compris les véhicules motorisés, tant qu'ils ne seront pas raisonnablement certains que le traitement par NRA-LURASIDONE ne leur cause aucun effet indésirable.

Schizophrénie

Adultes

Lors des études de courte durée contrôlées par placebo sur la schizophrénie, la somnolence a été signalée chez 17 % des patients traités par Chlorhydrate de Lurasidone à des doses variant de 20 à 160 mg par jour.

Adolescents

Lors d'une étude de courte durée (6 semaines) contrôlée par placebo sur la schizophrénie chez les adolescents, la somnolence a été signalée chez 14,5 % (31/214) des patients traités par Chlorhydrate de Lurasidone (15,5 % des patients recevant Chlorhydrate de Lurasidone à 40 mg/jour et 13,5 % de ceux recevant Chlorhydrate de Lurasidone à 80 mg/jour) par rapport à 7,1 % (8/112) des patients recevant le placebo.

Dépression bipolaire

Adultes

Monothérapie

Lors de l'étude de courte durée contrôlée par placebo sur Chlorhydrate de Lurasidone en monothérapie, la somnolence a été signalée chez 7,3 % (12/164) et chez 13,8 % (23/167) des patients traités par Chlorhydrate de Lurasidone à des doses variant de 20 à 60 mg et à des doses variant de 80 à 120 mg, respectivement, comparativement à 6,5 % (11/168) des patients recevant le placebo.

Traitement d'appoint

Lors des études de courte durée contrôlées par placebo administré à des doses variables en traitement d'appoint, la somnolence a été signalée chez 11,4 % (41/360) des patients traités par Chlorhydrate de Lurasidone à des doses variant de 20 à 120 mg par rapport à 5,1 % (17/334) des patients recevant le placebo.

Enfants et adolescents

Lors de l'étude de courte durée contrôlée par placebo sur la dépression bipolaire chez les enfants et les adolescents, la somnolence a été signalée chez 11,4 % (20/175) des patients traités par Chlorhydrate de Lurasidone à des doses variant de 20 à 80 mg/jour par rapport à 5,8 % (10/172) des patients recevant le placebo.

Chutes

Chlorhydrate de Lurasidone peut entraîner de la somnolence, une hypotension orthostatique et une instabilité motrice et sensorielle, ce qui peut provoquer des chutes et, conséquemment, des fractures ou d'autres blessures. Chez les patients présentant des maladies ou des affections ou

prenant des médicaments susceptibles d'exacerber ces effets, il faut procéder à une évaluation du risque de chute au moment d'instaurer le traitement antipsychotique et répéter périodiquement cette évaluation dans le cas des patients recevant un traitement antipsychotique de longue durée.

Troubles psychiatriques

Suicide (voir EFFETS INDÉSIRABLES)

Suicide/idées suicidaires ou aggravation clinique : Les épisodes dépressifs sont associés à un risque accru d'idées suicidaires, d'automutilation et de suicide (manifestations liées au suicide). Ce risque persiste jusqu'à une rémission significative de la dépression. Comme il est possible qu'aucune amélioration ne soit observée au cours des premières semaines du traitement ou même au-delà, les patients doivent faire l'objet d'une surveillance étroite jusqu'à ce qu'une amélioration soit constatée. D'après l'expérience clinique générale, le risque de suicide peut augmenter au cours des premiers stades de rétablissement. En plus des épisodes dépressifs liés au trouble bipolaire, la dépression peut apparaître en concomitance avec la schizophrénie.

La schizophrénie est également associée à un risque accru de manifestations liées au suicide. Le traitement pharmacologique des patients qui présentent un risque élevé doit donc s'accompagner d'une surveillance étroite et d'une prise en charge appropriée.

Lors d'une étude de courte durée contrôlée par placebo sur la schizophrénie chez les adolescents, la fréquence des pensées suicidaires apparues au cours du traitement était de 3,3 % (7/213) chez les patients traités par Chlorhydrate de Lurasidone comparativement à 4,5 % (5/112) chez les patients recevant le placebo. Aucune tentative de suicide ni aucun suicide accompli n'a été signalé dans cette étude.

Les patients ayant des antécédents de manifestations liées au suicide présentent aussi un risque accru d'idées suicidaires ou de tentatives de suicide; ils doivent donc être surveillés attentivement pendant le traitement.

Pour diminuer le risque de surdose, il est recommandé de prescrire la plus petite quantité de comprimés NRA-LURASIDONE qui permette une prise en charge satisfaisante.

Appareil rénal

Voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, **Populations particulières**, **Patients atteints d'insuffisance rénale**, **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION** et **ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**.

Populations particulières

Femmes enceintes

Effets tératogènes : Aucune étude adéquate et bien contrôlée sur Chlorhydrate de Lurasidone n'a été menée chez des femmes enceintes. La lurasidone n'a pas eu d'effet tératogène chez le rat ni chez le lapin (voir aussi **TOXICOLOGIE**, **Toxicologie de la reproduction et du développement**).

Effets non tératogènes : Les nouveau-nés exposés à des antipsychotiques durant le troisième trimestre de la grossesse présentent un risque de symptômes extrapyramidaux et/ou de

symptômes de sevrage après la naissance. On a signalé des cas d'agitation, d'hypertonie, d'hypotonie, de tremblements, de somnolence, de détresse respiratoire et de trouble alimentaire chez ces nouveau-nés.

Ces complications ont été de gravité variable; dans certains cas, les symptômes sont disparus spontanément, alors que dans d'autres cas, des soins médicaux intensifs et une hospitalisation prolongée ont été nécessaires.

Il faut conseiller aux patientes d'informer le médecin si elles deviennent enceintes ou si elles ont l'intention de le devenir durant leur traitement par NRA-LURASIDONE. Par conséquent, NRA-LURASIDONE ne doit être utilisé pendant la grossesse que si les bienfaits escomptés justifient les risques possibles pour le fœtus.

Travail et accouchement

On ne connaît pas les effets du Chlorhydrate de Lurasidone sur le travail et l'accouchement chez les humains.

Femmes allaitantes

Le Chlorhydrate de Lurasidone a été excrété dans le lait des rates en période de lactation. On ignore si le Chlorhydrate de Lurasidone ou ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel. On conseille aux femmes qui reçoivent NRA-LURASIDONE de ne pas allaiter.

Enfants (<18 ans)

Au moment de prescrire aux adolescents (de 15 à 17 ans) atteints de schizophrénie ou aux adolescents présentant des épisodes dépressifs associés au trouble bipolaire de type I (de 13 à 17 ans), les cliniciens doivent prendre en compte les préoccupations en matière d'innocuité associées à tous les médicaments antipsychotiques, notamment les effets extrapyramidaux, l'hyperglycémie, le gain de poids et l'hyperlipidémie, qui peuvent être plus fréquents ou plus graves dans cette population de patients que chez les adultes (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS** et **EFFETS INDÉSIRABLES**). Le NRA-LURASIDONE ne doit être prescrit aux adolescents atteints de schizophrénie ou de trouble bipolaire de type I que par des cliniciens qui sont expérimentés dans le diagnostic et le traitement des adolescents atteints de maladie psychiatrique ainsi que dans la détection et la prise en charge précoces des problèmes d'innocuité susmentionnés associés à cette classe de médicaments.

On a observé un gain de poids en lien avec l'administration d'antipsychotiques atypiques à des enfants et à des adolescents. Indépendamment de tout effet lié au médicament, un gain de poids peut être associé à des altérations d'autres paramètres métaboliques (p. ex. métabolisme du glucose et des lipides).

Un poids et un état métabolique anormaux au cours de l'enfance peuvent avoir des effets indésirables sur la santé cardiovasculaire à l'âge adulte. Le gain de poids et les effets indésirables touchant d'autres paramètres métaboliques associés aux antipsychotiques atypiques peuvent être plus fréquents ou plus graves chez les enfants et les adolescents que chez les adultes.

L'innocuité à long terme, y compris les effets cardiométaboliques et les effets sur la croissance, la maturation et le développement comportemental, n'a pas été évaluée de façon systématique chez

les patients de moins de 18 ans.

Schizophrénie

L'innocuité et l'efficacité du Chlorhydrate de Lurasidone dans le traitement des manifestations de la schizophrénie chez les adolescents (de 15 à 17 ans) ont été établies lors d'une étude clinique contrôlée par placebo d'une durée de 6 semaines menée chez 326 patients adolescents (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, EFFETS INDÉSIRABLES** et **ESSAIS CLINIQUES**).

Les effets indésirables suivants, survenus lors de l'étude chez des adolescents atteints de schizophrénie, ont été signalés à une fréquence supérieure à celle observée dans les études menées auprès d'adultes atteints de schizophrénie ou à celle observée avec le placebo : nausées (écart de 10,9 % par rapport au placebo pour toutes les doses administrées chez les adolescents vs moyenne de 5 % pour toutes les doses des études menées chez les adultes), vomissements (écart de 5,7 % par rapport au placebo pour toutes les doses administrées chez les adolescents vs moyenne de 2 % pour toutes les doses des études menées chez les adultes), étourdissements (écart de 3,8 % par rapport au placebo pour toutes les doses administrées chez les adolescents vs moyenne de 2 % pour toutes les doses des études menées chez les adultes) et diarrhée (écart de 1,8 % par rapport au placebo pour toutes les doses administrées chez les adolescents; tous les cas sont revenus à la normale après quelques jours sans ajustement posologique ni arrêt du traitement) (voir **EFFETS INDÉSIRABLES**).

Irritabilité associée à un trouble autistique

Une étude de 6 semaines évaluant Chlorhydrate de Lurasidone à 20 mg/jour et à 60 mg/jour n'a pas permis de démontrer l'efficacité dans le traitement de l'irritabilité associée à un trouble autistique chez les enfants âgés de 6 à 17 ans.

Dépression bipolaire

L'innocuité et l'efficacité du Chlorhydrate de Lurasidone administré à raison de 20 à 80 mg/jour dans le traitement de la dépression associée au trouble bipolaire chez les adolescents (de 13 à 17 ans) ont été établies lors d'une étude clinique contrôlée par placebo d'une durée de 6 semaines menée chez 343 enfants et adolescents (de 10 à 17 ans). Le NRA-LURASIDONE n'est pas indiqué dans le traitement des épisodes dépressifs associés au trouble bipolaire de type 1 chez les patients âgés de moins de 13 ans en raison d'un manque de données sur l'innocuité et l'efficacité (voir **EFFETS INDÉSIRABLES, POSOLOGIE ET ADMINISTRATION** et **ESSAIS CLINIQUES**).

Les effets indésirables suivants, survenus lors de l'étude chez des enfants et des adolescents atteints de dépression bipolaire, ont été signalés à une fréquence supérieure à celle observée dans les études en monothérapie chez les adultes atteints de trouble bipolaire ou à celle observée avec le placebo : nausées (écart de 10,2 % par rapport au placebo chez les enfants et les adolescents vs moyenne de 6,2 % pour toutes les doses des études en monothérapie chez les adultes), vomissements (écart de 2,8 % par rapport au placebo chez les enfants et les adolescents vs moyenne de 2,4 % pour toutes les doses des études en monothérapie chez les adultes), somnolence (écart de 5,6 % par rapport au placebo chez les enfants et les adolescents vs moyenne de 4,1 % pour toutes les doses des études en monothérapie chez les adultes), gain de poids (écart de 5,2 % par rapport au placebo chez les enfants et les adolescents), douleur abdominale

supérieure (écart de 1,1 % par rapport au placebo chez les enfants et les adolescents), insomnie (écart de 2,8 % par rapport au placebo chez les enfants et les adolescents) et étourdissements (écart de 1 % par rapport au placebo chez les enfants et les adolescents).

Personnes âgées (≥65 ans)

Le nombre de patients de 65 ans et plus ayant participé aux études cliniques sur Chlorhydrate de Lurasidone était insuffisant pour déterminer si leur réponse au traitement est différente de celle des patients plus jeunes. Il faut donc faire preuve de prudence lorsqu'on administre NRA-LURASIDONE aux personnes âgées puisque les anomalies hépatiques, rénales, cardiovasculaires et celles touchant le système nerveux central ainsi que l'emploi concomitant d'autres médicaments sont plus fréquents chez cette population de patients (voir aussi **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil hépatique, Appareil rénal, POSOLOGIE ET ADMINISTRATION et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

Usage chez les personnes âgées atteintes de démence

Mortalité globale : À l'issue d'une méta-analyse des résultats de 13 essais cliniques comparatifs sur divers antipsychotiques atypiques chez des personnes âgées atteintes de démence, on a décelé une hausse du taux de mortalité comparativement au placebo. Le NRA-LURASIDONE n'est donc pas indiqué chez les personnes âgées atteintes de démence (p. ex., psychose liée à une démence) (voir l'encadré des mises en garde).

Effets indésirables vasculaires cérébraux, y compris les accidents vasculaires cérébraux : Lors des études contrôlées par placebo portant sur le traitement par certains antipsychotiques atypiques chez des sujets âgés atteints de démence, on a observé une fréquence plus élevée d'effets indésirables vasculaires cérébraux (accidents vasculaires cérébraux et accidents ischémiques transitoires), y compris de cas mortels, comparativement aux sujets recevant le placebo. Le NRA-LURASIDONE n'est pas approuvé dans le traitement des patients atteints de démence (p. ex., psychose liée à une démence) (voir l'encadré des mises en garde).

Dysphagie : La dysmotilité œsophagienne et l'aspiration ont été associées à la prise d'antipsychotiques, dont Chlorhydrate de Lurasidone. La pneumonie par aspiration est une cause courante de morbidité et de mortalité chez les patients âgés, particulièrement ceux atteints de démence avancée de type Alzheimer. Le NRA-LURASIDONE n'est pas indiqué dans le traitement de patients atteints d'une psychose liée à la démence et ne doit pas être administré aux patients présentant des risques de pneumonie par aspiration.

Patients atteints d'insuffisance hépatique

Il faut faire preuve de prudence lorsqu'on amorce le traitement par NRA-LURASIDONE chez des patients atteints d'insuffisance hépatique. La dose de départ recommandée est de 20 mg. Les patients doivent être traités par la dose efficace la plus faible qui procure une réponse clinique et une tolérabilité optimales; cette dose efficace devrait être de 20 à 40 mg une fois par jour chez la plupart des patients atteints d'insuffisance hépatique modérée ou grave (classe B et C de Child-Pugh). La dose ne doit pas dépasser 40 mg/jour chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique grave, et 80 mg/jour chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique modérée (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION** et **ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**).

Patients atteints d'insuffisance rénale

Il faut faire preuve de prudence lorsqu'on amorce le traitement par NRA-LURASIDONE chez des patients atteints d'insuffisance rénale. La dose de départ recommandée est de 20 mg. Les patients doivent être traités par la dose efficace la plus faible qui procure une réponse clinique et une tolérabilité optimales; cette dose efficace devrait être de 20 à 40 mg une fois par jour chez la plupart des patients atteints d'une insuffisance rénale modérée ou grave ($Cl_{cr} \geq 10$ mL/min à < 50 mL/min). La dose ne doit pas dépasser 80 mg/jour chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée ou grave (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION** et **ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**).

Patients atteints de maladies concomitantes

On dispose de peu d'expérience clinique sur l'administration de Chlorhydrate de Lurasidone à des patients atteints de certaines maladies systémiques concomitantes. Le Chlorhydrate de Lurasidone n'a pas été évalué ni utilisé dans une mesure appréciable chez des patients ayant des antécédents récents d'infarctus du myocarde ou de cardiopathie instable. Les patients chez qui un de ces troubles avait été diagnostiqué ont été exclus des études cliniques qui ont précédé la commercialization.

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables

Les renseignements ci-dessous sont issus d'une base de données intégrée d'études cliniques portant sur le Chlorhydrate de Lurasidone (chlorhydrate de lurasidone) chez 3 799 patients adultes ayant reçu une ou plusieurs doses de Chlorhydrate de Lurasidone pour le traitement de la schizophrénie et de la dépression bipolaire dans le cadre d'études contrôlées par placebo, ce qui correspond à une expérience totale de 1250,9 années-patients. Au total, 1 106 patients ont été traités par Chlorhydrate de Lurasidone pendant au moins 24 semaines et 371 patients l'ont été pendant au moins 52 semaines.

Les renseignements ci-dessous sont également issus d'une étude de courte durée (6 semaines) contrôlée par placebo sur la schizophrénie chez les adolescents au cours de laquelle le Chlorhydrate de Lurasidone a été administré à des doses de 40 ou 80 mg par jour à 214 patients adolescents (de 13 à 17 ans) et d'une étude de courte durée contrôlée par Chlorhydrate de Lurasidone sur la dépression bipolaire chez les enfants et les adolescents au cours de laquelle a été administré à des doses variant de 20 à 80 mg par jour à 175 enfants et adolescents (de 10 à 17 ans). Le Chlorhydrate de Lurasidone n'est pas indiqué dans le traitement de la schizophrénie chez les adolescents de moins de 15 ans ni dans le traitement des épisodes dépressifs associés au trouble bipolaire de type I chez les patients âgés de moins de 13 ans en raison d'un manque de données sur l'innocuité et l'efficacité (voir **ESSAIS CLINIQUES**).

Les événements indésirables survenus pendant le traitement à l'étude ont été relevés au moyen d'un interrogatoire général et signalés spontanément, en plus des résultats obtenus lors des examens physiques, de la prise des signes vitaux, des ÉCG, des pesées et des épreuves de laboratoire. Les investigateurs cliniques ont consigné les effets indésirables selon la terminologie de leur choix. La terminologie du dictionnaire MedDRA a été employée pour répartir les effets indésirables signalés dans des catégories normalisées afin de fournir une estimation pertinente de

la proportion de sujets ayant signalé des effets indésirables.

Les taux de fréquence cités représentent la proportion de sujets qui ont présenté, au moins une fois, une réaction indésirable liée au traitement dans la catégorie mentionnée. Les événements indésirables survenus en cours de traitement ont été définis comme les effets indésirables s'étant manifestés ou aggravés à partir de la date de la première dose ou après, et jusqu'à sept jours suivant l'arrêt du traitement à l'étude. On n'a aucunement pris en compte les évaluations du lien de causalité par l'investigateur, c'est-à-dire que tous les effets indésirables répondant aux critères définis ont été inclus, sans égard aux évaluations de l'investigateur. Il importe de souligner que, même si les effets signalés se sont produits durant le traitement par Chlorhydrate de Lurasidone, ils n'étaient pas nécessairement causés par ce traitement. Il est recommandé de lire en entier la monographie du produit afin de mieux comprendre le profil d'innocuité du NRA-LURASIDONE.

Effets indésirables du médicament déterminés au cours des essais cliniques

Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les données sur les effets indésirables tirées d'essais cliniques sont utiles pour déterminer les effets indésirables d'origine médicamenteuse et pour connaître leurs fréquences approximative.

Études de courte durée contrôlées par placebo menées chez des patients schizophrènes

Adultes

Les résultats suivants sont fondés sur les données de 7 études de courte durée contrôlées par placebo menées avant la commercialisation au cours desquelles le Chlorhydrate de Lurasidone a été administré en traitement de la schizophrénie à des doses variant de 20 à 160 mg/jour (n = 1 508) pendant une période maximale de 6 semaines (voir aussi **ESSAIS CLINIQUES**).

Effets indésirables survenus au cours du traitement fréquemment observés : Les effets indésirables le plus souvent observés (fréquence ≥ 5 % relevée chez tous les patients groupés traités par la lurasidone dans le cadre des essais de courte durée et au moins deux fois celle observée avec le placebo) chez les patients traités par Chlorhydrate de Lurasidone étaient les nausées, la somnolence, l'acathisie et le parkinsonisme (voir tableau 1).

Effets indésirables survenus au cours du traitement et associés à l'arrêt du traitement : Au total, 9,5 % (143/1 508) des patients traités par Chlorhydrate de Lurasidone et 9,3 % (66/708) de ceux sous placebo ont arrêté le traitement en raison des effets indésirables. On n'a observé aucun effet indésirable associé à l'arrêt du traitement par Chlorhydrate de Lurasidone dont la fréquence était d'au moins 2 % et d'au moins le double de celle observée avec le placebo. Les effets indésirables les plus fréquents ayant mené à l'arrêt du traitement chez les patients recevant Chlorhydrate de Lurasidone ont été les effets psychiatriques liés à l'aggravation de la schizophrénie (3,4 %) et les symptômes extrapyramidaux (SEP) (1,9 %) et, parmi ces derniers, l'acathisie a été observée à une fréquence de 1,4 %.

Effets indésirables survenus au cours du traitement à une fréquence de 2 % ou plus chez les sujets traités par Chlorhydrate de Lurasidone: Les effets indésirables associés à l'utilisation de Chlorhydrate de Lurasidone pour chaque dose (données groupées de différentes études pour les doses de 40 mg, de 80 mg et de 120 mg) et toutes les doses groupées (fréquence de 2 % ou plus, arrondie au pour cent le plus près, et fréquence dans le groupe Chlorhydrate de Lurasidone supérieure à celle du groupe placebo pour toutes les doses groupées) qui sont survenus pendant le traitement aigu (traitement allant jusqu'à 6 semaines chez les patients atteints de schizophrénie) sont présentés au tableau 1.

Tableau 1 : Effets indésirables survenus au cours du traitement chez 2 % ou plus des patients adultes traités par Chlorhydrate de Lurasidone à une fréquence supérieure à celle observée chez les patients adultes recevant le placebo dans le cadre d'études de courte durée sur la schizophrénie.

Appareil ou système	Pourcentage de patients adultes ayant signalé des effets indésirables						
	Placebo (n = 708)	Chlorhydrate de Lurasidone 20 mg/j (n = 71)	Chlorhydrate de Lurasidone 40 mg/j (n = 487)	Chlorhydrate de Lurasidone 80 mg/j (n = 538)	Chlorhydrate de Lurasidone 120 mg/j (n = 291)	Chlorhydrate de Lurasidone 160 mg/j (n = 121)	Toutes doses de Chlorhydrate de Lurasidone (n = 1508)
Troubles gastro-intestinaux							
Nausées	5 %	11 %	10 %	9 %	13 %	7 %	10 %
Vomissements	6 %	7 %	6 %	9 %	9 %	7 %	8 %
Dyspepsie	5 %	11 %	6 %	5 %	8 %	6 %	6 %
Hypersécrétion salivaire	<1 %	1 %	1 %	2 %	4 %	2 %	2 %
Troubles de l'appareil musculosquelettique et du tissu conjonctif							
Dorsalgie	2 %	0 %	4 %	3 %	4 %	0 %	3 %
Troubles du système nerveux							
Somnolence*	7 %	15 %	16 %	15 %	26 %	8 %	17 %
Acatésie	3 %	6 %	11 %	12 %	22 %	7 %	13 %
Parkinsonisme**	5 %	6 %	9 %	8 %	17 %	11 %	10 %
Étourdissements	2 %	6 %	4 %	4 %	5 %	6 %	4 %
Dystonie***	<1 %	0 %	3 %	4 %	7 %	2 %	4 %
Troubles psychiatriques							
Insomnie	8 %	8 %	10 %	11 %	9 %	7 %	10 %
Agitation	4 %	10 %	7 %	3 %	6 %	5 %	5 %
Anxiété	4 %	3 %	6 %	4 %	7 %	3 %	5 %
Nervosité	1 %	1 %	3 %	1 %	3 %	2 %	2 %

Note : Les données ont été arrondies.

* Sont compris dans la définition de somnolence : hypersomnie, hypersomnolence, sédation et somnolence.

** Sont compris dans la définition de parkinsonisme : bradykinésie, rigidité pallidale, écoulement de salive, troubles extrapyramidaux, hypokinésie, rigidité musculaire, parkinsonisme, ralentissement psychomoteur et tremblements

*** Sont compris dans la définition de dystonie : dystonie, crise oculogyre, dystonie oromandibulaire, spasme de la langue, torticolis et trismus

Adolescents

Les résultats suivants sont fondés sur les données de l'étude de courte durée (6 semaines) contrôlée par placebo portant sur la schizophrénie chez les adolescents au cours de laquelle le Chlorhydrate de Lurasidone a été administré à des doses de 40 ou 80 mg par jour (n = 214).

Effets indésirables fréquemment observés : Les effets indésirables le plus souvent observés (fréquence ≥ 5 % et au moins deux fois celle observée avec le placebo) chez les patients adolescents (de 13 à 17 ans) traités par Chlorhydrate de Lurasidone étaient la somnolence, les nausées, l'acathisie, les symptômes extrapyramidaux (autres que l'acathisie, dose de 40 mg seulement), la rhinorrhée/rhinite (dose de 80 mg seulement) et les vomissements.

Effets indésirables associés à l'arrêt du traitement : Le taux d'abandon du traitement en raison d'effets indésirables chez les adolescents (de 13 à 17 ans) était de 4 % chez les patients recevant Chlorhydrate de Lurasidone et de 8 % chez les patients sous placebo (6 sujets [5,5 %] recevaient Chlorhydrate de Lurasidone à 40 mg/jour et 2 sujets [1,9 %] recevaient Chlorhydrate de Lurasidone à 80 mg/jour, alors que 9 sujets [8,0 %] recevaient le placebo). Cinq des six sujets recevant Chlorhydrate de Lurasidone à 40 mg/jour ont abandonné le traitement en raison de troubles psychiatriques (anxiété, idées de meurtre et pensées suicidaires [un sujet chacun] et schizophrénie [deux sujets]). Un autre sujet a cessé le traitement pour cause d'irritabilité. Deux sujets recevant Chlorhydrate de Lurasidone à 80 mg/jour ont abandonné le traitement en raison d'un effet indésirable, un pour cause de schizophrénie et l'autre pour cause d'hypersensibilité (réaction allergique).

Effets indésirables survenus à une fréquence de 2 % ou plus chez les patients traités par Chlorhydrate de Lurasidone: Les effets indésirables associés à l'utilisation de Chlorhydrate de Lurasidone (fréquence de 2 % ou plus, arrondie au pour cent le plus près, et fréquence dans le groupe lurasidone supérieure à celle du groupe placebo) qui sont survenus pendant le traitement aigu (traitement allant jusqu'à 6 semaines chez les patients adolescents schizophrènes) sont présentés au tableau 2.

Tableau 2: Effets indésirables survenus à une fréquence de 2 % ou plus chez les patients adolescents traités par Chlorhydrate de Lurasidone et à une fréquence supérieure à celle observée chez les patients adolescents recevant le placebo dans le cadre de l'étude de courte durée sur la schizophrénie

Pourcentage de patients ayant signalé des effets indésirables

Appareil ou système Terminologie provenant du dictionnaire	Placebo (N = 112)	Chlorhydrate de Lurasidone 40 mg/jour (N= 110)	Chlorhydrate de Lurasidone 80 mg/jour (N = 104)	Tous les patients traités par Chlorhydrate de Lurasidone (n = 214)
Troubles gastro-intestinaux				
Nausées	3	13	14	14
Vomissements	2	8	6	8
Diarrhée	1	3	5	4
Sécheresse de la bouche	0	2	3	2
Infections et infestations				
Infection virale**	6	11	10	10
Rhinite***	2	<1	8	4
Douleur oropharyngée	0	<1	3	2

Troubles cardiaques				
Tachycardie	0	0	3	1
Troubles du système nerveux				
Somnolence*	7	15	13	15
Acathisie	2	9	9	9
Étourdissements	1	5	5	5

Note : Les données ont été arrondies.

* Sont compris dans la définition de somnolence : hypersomnie, sédation et somnolence.

** Sont compris dans la définition d'infection virale : rhinopharyngite, grippe, infection virale, infection des voies respiratoires supérieures.

*** Sont compris dans la définition de rhinite : rhinite, rhinite allergique, rhinorrhée et congestion nasale.

Études de courte durée contrôlées par placebo menées chez des patients atteints de dépression bipolaire

Adultes

Monothérapie

Les résultats suivants sont fondés sur les données de l'étude de courte durée contrôlée par placebo portant en monothérapie de la dépression bipolaire (comportant des plages posologiques plus faibles et plus élevées) au cours desquelles le Chlorhydrate de Lurasidone a été administré à des doses variant de 20 à 120 mg/jour (n = 331).

Effets indésirables survenus au cours du traitement fréquemment observés : Les effets indésirables le plus souvent observés (fréquence $\geq 5\%$ et au moins deux fois celle observée avec le placebo) chez les patients traités par Chlorhydrate de Lurasidone étaient l'acathisie et le parkinsonisme.

Effets indésirables survenus au cours du traitement et associés à l'arrêt du traitement : Au total, 6,0 % (20/331) des patients traités par Chlorhydrate de Lurasidone et 5,4 % (9/168) de ceux sous placebo ont arrêté le traitement en raison d'effets indésirables. On n'a observé aucun effet indésirable associé à l'arrêt du traitement par Chlorhydrate de Lurasidone dont la fréquence était d'au moins 2 % et d'au moins le double de celle observée avec le placebo.

Effets indésirables survenus au cours du traitement à une fréquence de 2 % ou plus chez les sujets traités par Chlorhydrate de Lurasidone: Les effets indésirables associés à l'utilisation de Chlorhydrate de Lurasidone (fréquence de 2 % ou plus, arrondie au pour cent le plus près, et fréquence dans le groupe Chlorhydrate de Lurasidone supérieure à celle du groupe placebo) qui sont survenus pendant le traitement aigu (traitement allant jusqu'à 6 semaines chez les patients atteints de dépression bipolaire) sont présentés au tableau 3.

Tableau 3 : Effets indésirables survenus au cours du traitement chez 2 % ou plus des patients adultes traités par Chlorhydrate de Lurasidone (monothérapie) à une fréquence supérieure à celle observée chez les patients recevant le placebo dans le cadre d'une étude de courte durée sur la dépression bipolaire

Pourcentage de patients adultes ayant signalé des effets indésirables

Appareil ou système Terminologie provenant du dictionnaire	Placebo (N = 168) (%)	Chlorhydrate de Lurasidone 20-60 mg/j (N = 164) (%)	Chlorhydrate de Lurasidone 80-120 mg/j (N = 167) (%)	Tous les patients traités par Chlorhydrate de Lurasidone (n = 331) (%)
Troubles gastro-intestinaux				
Nausées	8	10	17	14
Sécheresse de la bouche	4	6	4	5
Vomissements	2	2	6	4
Diarrhée	2	5	3	4
Infections et infestations				
Rhinopharyngite	1	4	4	4
Grippe	1	<1	2	2
Infection des voies urinaires	<1	2	1	2
Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif				
Dorsalgies	<1	3	<1	2
Troubles du système nerveux				
Symptômes extrapyramidaux*	2	5	9	7
Somnolence**	7	7	14	11
Acathisie	2	8	11	9
Troubles psychiatriques				
Anxiété	1	4	5	4

Note : Les données ont été arrondies.

* Sont compris dans la définition des symptômes extrapyramidaux : bradykinésie, rigidité pallidale, écoulement de salive, dystonie, troubles extrapyramidaux, réflexe glabellaire anormal, hypokinésie, rigidité musculaire, crise oculogyre, dystonie oromandibulaire, parkinsonisme, ralentissement psychomoteur, spasme de la langue, torticolis, frissons et trismus.

** Sont compris dans la définition de somnolence : hypersomnie, sédation et somnolence.

Traitement d'appoint

Les résultats suivants sont fondés sur les données de deux études de courte durée contrôlées par placebo sur Chlorhydrate de Lurasidone en traitement d'appoint de la dépression bipolaire au cours desquelles ce médicament a été administré à des doses variant de 20 à 120 mg/jour en association avec le lithium ou le valproate (n = 360).

Effets indésirables survenus au cours du traitement fréquemment observés : Les effets indésirables le plus souvent observés (fréquence ≥ 5 % et au moins deux fois celle observée avec le placebo) chez les patients traités par Chlorhydrate de Lurasidone étaient l'acathisie et la somnolence.

Effets indésirables survenus au cours du traitement et associés à l'arrêt du traitement : Au total, 5,8 % (21/360) des patients traités par Chlorhydrate de Lurasidone et 4,8 % (16/334) de ceux sous placebo ont arrêté le traitement en raison d'effets indésirables. On n'a observé aucun effet indésirable associé à l'arrêt du traitement par Chlorhydrate de Lurasidone dont la fréquence était d'au moins 2 % et d'au moins le double de celle observée avec le placebo.

Effets indésirables survenus au cours du traitement à une fréquence de 2 % ou plus chez les sujets traités par Chlorhydrate de Lurasidone: Les effets indésirables associés à l'utilisation de Chlorhydrate de Lurasidone (fréquence de 2 % ou plus, arrondie au pour cent le plus près, et fréquence dans le groupe Chlorhydrate de Lurasidone supérieure à celle du groupe placebo) qui sont survenus pendant le traitement aigu (traitement allant jusqu'à 6 semaines chez les patients atteints de dépression bipolaire) sont présentés au tableau 4.

Tableau 4 : Effets indésirables survenus au cours du traitement chez 2 % ou plus des patients adultes traités par Chlorhydrate de Lurasidone (traitement d'appoint) à une fréquence supérieure à celle observée chez les patients recevant le placebo dans le cadre d'une étude de courte durée sur la dépression bipolaire

Appareil ou système Terminologie provenant du dictionnaire	Pourcentage de patients ayant signalé des effets indésirables	
	Placebo (n =334)	Chlorhydrate de Lurasidone (n = 360)
Troubles gastro-intestinaux		
Nausées	10	14
Vomissements	1	4
Troubles généraux		
Fatigue	1	3
Infections et infestations		
Rhinopharyngite	2	4
Examens		
Gain pondéral	1	3
Troubles métaboliques et nutritionnels		
Augmentation de l'appétit	1	3
Troubles du système nerveux		
Troubles extrapyramidaux**	9	14
Somnolence*	5	11
Acathisie	5	11
Troubles psychiatriques		
Agitation	1	4

Note : Les données ont été arrondies.

* Sont compris dans la définition de somnolence : hypersomnie, hypersomnolence, sédation et somnolence

** Sont compris dans la définition des symptômes extrapyramidaux : bradykinésie, rigidité pallidale, écoulement de salive, dystonie, troubles extrapyramidaux, hypokinésie, rigidité musculaire, crise oculogyre, dystonie oromandibulaire, parkinsonisme, ralentissement psychomoteur, spasme de la langue, torticolis, frissons et trismus

Effets indésirables survenus au cours du traitement administré en association avec le lithium ou le valproate : Une fréquence plus élevée d'effets indésirables survenus au cours du traitement a été signalée chez les patients traités par Chlorhydrate de Lurasidone en association avec le lithium comparativement à celle notée chez les patients traités par Chlorhydrate de Lurasidone en association avec le valproate. Parmi les effets indésirables survenus au cours du traitement associés à l'utilisation de Chlorhydrate de Lurasidone et du lithium, seul le parkinsonisme a été observé à une fréquence ≥ 5 % et au moins deux fois celle notée lors de l'utilisation de Chlorhydrate de Lurasidone et du valproate (19 % par rapport à 8 %).

Enfants et adolescents

Le NRA-LURASIDONE n'est pas indiqué dans le traitement des épisodes dépressifs associés au trouble bipolaire de type I chez les patients âgés de moins de 13 ans en raison d'un manque de données sur l'innocuité et l'efficacité. Les résultats suivants sont fondés sur les données de l'étude de courte durée (6 semaines) contrôlée par placebo sur la dépression bipolaire chez les enfants et les adolescents au cours de laquelle le Chlorhydrate de Lurasidone a été administré à des doses variant de 20 à 80 mg/jour (N = 175).

Effets indésirables fréquemment observés : Les effets indésirables le plus souvent observés (fréquence ≥ 5 % et au moins deux fois celle observée avec le placebo) chez les enfants et les adolescents (de 10 à 17 ans) traités par Chlorhydrate de Lurasidone étaient les nausées, le gain de poids et l'insomnie.

Effets indésirables associés à l'arrêt du traitement : Le taux d'abandon du traitement en raison d'effets indésirables chez les enfants et les adolescents (de 10 à 17 ans) était de 2 % chez les patients recevant Chlorhydrate de Lurasidone et de 2 % chez les patients sous placebo. Les symptômes suivants ont été signalés dans le groupe traité par Chlorhydrate de Lurasidone: fatigue, syndrome des jambes sans repos et trouble bipolaire, alors que des cas de dépression, de manie et de trouble psychotique ont été signalés dans le groupe recevant le placebo.

Effets indésirables survenus à une fréquence de 2 % ou plus chez les patients traités par Chlorhydrate de Lurasidone: Les effets indésirables associés à l'utilisation de Chlorhydrate de Lurasidone (fréquence de 2% ou plus, arrondie au pour cent le plus près, et fréquence dans le groupe Chlorhydrate de Lurasidone supérieure à celle du groupe placebo) qui sont survenus pendant le traitement aigu (traitement allant jusqu'à 6 semaines chez les patients atteints de dépression bipolaire) sont présentés au tableau 5.

Tableau 5 : Effets indésirables survenus chez 2 % ou plus des patients traités par Chlorhydrate de Lurasidone à une fréquence supérieure à celle observée chez les patients recevant le placebo dans le cadre d'une étude de courte durée sur la dépression bipolaire chez les enfants et les adolescents

Appareil ou système Terminologie provenant du dictionnaire	Pourcentage de patients ayant signalé des effets indésirables	
	Placebo (N =172)	Chlorhydrate de Lurasidone 20 à 80 mg/j (N = 175)
Troubles gastro-intestinaux		
Nausées	6	16
Vomissements	4	6
Douleur abdominale supérieure	2	3
Diarrhée	2	3
Douleur abdominale	1	3
Troubles généraux et atteintes au point d'administration		
Fatigue	2	3
Examens		
Gain pondéral	2	7
Troubles métaboliques et nutritionnels		
Baisse de l'appétit	2	4
Troubles du système nerveux		
Somnolence*	6	11
Symptômes extrapyramidaux**	5	6
Étourdissements	5	6
Troubles psychiatriques		
Insomnie	2	5
Rêves anormaux	2	2
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux		
Douleur oropharyngée	2	2

Note : Les données ont été arrondies.

* Sont compris dans la définition de somnolence : hypersomnie, hypersomnolence, sédation et somnolence.

** Sont compris dans la définition de SEP : acathisie, rigidité pallidale, dyskinésie, dystonie, hyperkinésie, raideur articulaire, rigidité musculaire, spasmes musculaires, raideur musculosquelettique, crise oculogyre, parkinsonisme, dyskinésie tardive et tremblements.

Effets indésirables liés à la dose administrée

Schizophrénie

Adultes

Dans les données groupées provenant d'études de courte durée contrôlées par placebo comportant l'administration de doses fixes, on n'a observé aucun effet indésirable lié à la dose administrée (fréquence supérieure à 5 %) chez les patients traités par Chlorhydrate de Lurasidone à des doses variant de 20 à 160 mg/jour. Toutefois, la fréquence d'acathisie a augmenté avec la hausse de la dose jusqu'à 120 mg/jour (5,6 % pour Chlorhydrate de Lurasidone à 20 mg, 10,7 % pour Chlorhydrate de Lurasidone à 40 mg, 12,3 % pour Chlorhydrate de Lurasidone à 80 mg, 22,0 % pour Chlorhydrate de Lurasidone à 120 mg); l'acathisie a été signalée par 7,4 % (9/121) des patients recevant la dose de 160 mg/jour.

L'acathisie s'est manifestée chez 3,0 % des sujets recevant le placebo.

Adolescents

Dans le cadre de l'étude de courte durée contrôlée par placebo sur la schizophrénie chez les adolescents, les effets indésirables survenus en cours de traitement chez ≥ 5 % des patients de l'un ou l'autre des groupes recevant Chlorhydrate de Lurasidone (ou les deux) et plus fréquents avec la dose de 80 mg/jour qu'avec celle de 40 mg/jour étaient les suivants : nausées (14,4 % vs 12,7 %), somnolence (11,5 % vs 9,1 %), maux de tête (10,6 % vs 6,4 %), insomnie (6,7 % vs 5,5 %) et agitation (5,8 % vs 4,5 %).

Dépression bipolaire

Monothérapie

Lors de l'étude de courte durée contrôlée par placebo sur le Chlorhydrate de Lurasidone en monothérapie (comportant des plages posologiques plus faibles et plus élevées), les effets indésirables qui sont survenus à une fréquence supérieure à 5 % chez les patients traités par Chlorhydrate de Lurasidone, quelle que soit la dose administrée, et supérieure à celle notée chez les patients recevant le placebo (pour les deux groupes) étaient les suivants : nausées (10,4 %, 17,4 %), somnolence (7,3 %, 13,8 %), acathisie (7,9 %, 10,8 %), parkinsonisme (4,9 %, 7,8 %) et insomnie (4,9 %, 6,6 %) pour les groupes recevant Chlorhydrate de Lurasidone à des doses variant de 20 à 60 mg/jour et Chlorhydrate de Lurasidone à des doses variant de 80 à 120 mg/jour, respectivement.

Extrapyramidal Symptoms

Schizophrénie

Adults

Lors des études de courte durée contrôlées par placebo portant sur la schizophrénie chez les adultes, la fréquence des événements liés aux SEP signalés, excluant l'acathisie et l'agitation, a été de 13,5 % chez les patients traités par Chlorhydrate de Lurasidone comparativement à 5,8 % chez les patients recevant le placebo. La fréquence d'acathisie chez les patients traités par Chlorhydrate de Lurasidone était de 12,9 % comparativement à 3,0 % chez les patients recevant le placebo. En général, la fréquence des événements liés aux SEP a augmenté en fonction de la dose allant jusqu'à 120 mg/jour. La fréquence des SEP chez les adultes en fonction de la dose administrée est présentée au tableau 6.

Tableau 6 : Pourcentage des SEP par rapport au placebo dans le cadre d'études de courte durée sur la schizophrénie chez les adultes

Effet indésirable	Placebo (n = 708) (%)	Chlorhydrate de Lurasidone 20 mg/jour (n = 71) (%)	Chlorhydrate de Lurasidone 40 mg/jour (n = 487) (%)	Chlorhydrate de Lurasidone 80 mg/jour (n = 538) (%)	Chlorhydrate de Lurasidone 120 mg/jour (n = 291) (%)	Chlorhydrate de Lurasidone 160 mg/jour (n = 121) (%)
Tous les événements liés aux SEP	9	10	21	23	39	20
Tous les événements liés aux SEP excluant l'acathisie/ l'agitation	6	6	11	12	22	13
Acathisie	3	6	11	12	22	7
Dystonie*	<1	0	4	5	7	2
Parkinsonisme**	5	6	9	8	17	11
Agitation	1	1	3	1	3	2

Note : Les données ont été arrondies.

* Sont compris dans la définition de dystonie : dystonie, crise oculogyre, dystonie oromandibulaire, spasme de la langue, torticolis et trismus

** Sont compris dans la définition de parkinsonisme : bradykinésie, rigidité pallidale, écoulement de salive, troubles extrapyramidaux, hypokinésie, rigidité musculaire, parkinsonisme, ralentissement psychomoteur et tremblements

Adolescents

Lors de l'étude de courte durée contrôlée par placebo sur la schizophrénie chez les patients adolescents (de 13 à 17 ans), la fréquence des symptômes extrapyramidaux (SEP) qui ont été signalés, excluant les événements liés à l'acathisie, a été plus élevée chez les patients traités par Chlorhydrate de Lurasidone à 40 mg (10 %) et à 80 mg (7,7 %) que dans le groupe placebo (3,6 %), et la fréquence des événements liés à l'acathisie a été de 8,9 % chez les patients traités par Chlorhydrate de Lurasidone comparativement à 1,8 % chez ceux recevant le placebo. La fréquence des SEP chez les adolescents en fonction de la dose administrée est présentée au tableau 7.

Tableau 7 : Fréquence des SEP par rapport au placebo dans le cadre de l'étude sur la schizophrénie chez les adolescents

Effet indésirable	Chlorhydrate de Lurasidone		
	Placebo (N = 112) (%)	40mg/jour (N =110) (%)	80 mg/jour (N = 104) (%)
Tous les événements liés aux SEP	5	14	14
Tous les événements liés aux SEP excluant l'acathisie/ l'agitation	4	10	8
Acathisie	2	9	9
Parkinsonisme**	<1	4	0
Dyskinésie	<1	<1	1
Dystonie*	0	<1	1

Note : Les données ont été arrondies.

* Sont compris dans la définition de dystonie : dystonie, trismus, crise oculogyre, dystonie oromandibulaire, spasme de la langue et torticolis.

** Sont compris dans la définition de parkinsonisme : bradykinésie, écoulement de salive, troubles extrapyramidaux, réflexe labellaire anormal, hypokinésie, parkinsonisme et ralentissement psychomoteur.

Dépression bipolaire

Adultes

Monothérapie

Lors de l'étude de courte durée contrôlée par placebo sur le Chlorhydrate de Lurasidone en monothérapie, la fréquence des événements liés aux SEP qui ont été signalés, excluant l'acathisie et l'agitation, a été de 6,9 % chez les patients traités par comparativement à 2,4 % chez les patients recevant le placebo. La fréquence d'acathisie chez les patients traités par Chlorhydrate de Lurasidone était de 9,4 % comparativement à 2,4 % chez les patients recevant le placebo. La fréquence des SEP en fonction de la dose administrée est présentée au tableau 8.

Tableau 8 : Pourcentage des SEP par rapport au placebo dans le cadre de l'étude sur la dépression bipolaire chez les adultes (monothérapie)

Chlorhydrate de Lurasidone			
Effet indésirable	Placebo (n = 168) (%)	20 à 60 mg/jour (n = 164) (%)	80 à 120 mg/jour (n = 167) (%)
Tous les événements liés aux SEP	5	12	20
Tous les événements liés aux SEP excluant l'acathisie/ l'agitation	2	5	9
Acathisie	2	8	11
Dystonie*	0	0	2
Parkinsonisme**	2	5	8
Agitation	<1	0	3

Note : Les données ont été arrondies.

* Sont compris dans la définition de dystonie : dystonie, crise oculogyre, dystonie oromandibulaire, spasme de la langue, torticolis et trismus

** Sont compris dans la définition de parkinsonisme : bradykinésie, rigidité pallidale, écoulement de salive, troubles extrapyramidaux, réflexe glabellaire anormal, hypokinésie, rigidité musculaire, parkinsonisme, ralentissement psychomoteur et tremblements

Traitement d'appoint

Lors des études de courte durée contrôlées par placebo sur le Chlorhydrate de Lurasidone administré à des doses variables en traitement d'appoint, la fréquence des événements liés aux SEP qui ont été signalés, excluant l'acathisie et l'agitation, a été de 13,9 % chez les patients traités par comparativement à 8,7 % chez les patients recevant le placebo. La fréquence d'acathisie chez les patients traités par Chlorhydrate de Lurasidone était de 10,8 % comparativement à 4,8 % chez les patients recevant le placebo. La fréquence des SEP est présentée au tableau 9.

Tableau 9 : Pourcentage des SEP par rapport au placebo dans le cadre des études sur la dépression bipolaire chez les adultes (traitement d'appoint)

Effet indésirable	Placebo (n = 334) (%)	Tous les patients traités par Chlorhydrate de Lurasidone (n = 360) (%)
Tous les événements liés aux SEP	13	19
Tous les événements liés aux SEP excluant l'acathisie/l'agitation	9	14
Acathisie	5	11
Dystonie*	1	1
Parkinsonisme**	8	13
Agitation	1	4

Note : Les données ont été arrondies.

* Sont compris dans la définition de dystonie : dystonie, crise oculogyre, dystonie oromandibulaire, spasme de la langue, torticolis et trismus

** Sont compris dans la définition de parkinsonisme : bradykinésie, rigidité pallidale, écoulement de salive, troubles extrapyramidaux, réflexe glabellaire anormal, hypokinésie, rigidité musculaire, parkinsonisme, ralentissement psychomoteur et tremblements

Enfants et adolescents

Lors de l'étude de courte durée contrôlée par placebo sur la dépression bipolaire chez les enfants et les adolescents, la fréquence des événements liés aux SEP qui ont été signalés, excluant les événements liés à l'acathisie, a été similaire chez les patients traités par Chlorhydrate de Lurasidone à des doses variant de 20 mg à 80 mg/jour (3,4 %) et chez ceux du groupe placebo (3,5 %), et la fréquence des événements liés à l'acathisie a été de 2,9 % chez les patients traités par Chlorhydrate de Lurasidone comparativement à 3,5 % chez ceux recevant le placebo. La fréquence des SEP est présentée au tableau 10.

Tableau 10 : Pourcentage des SEP par rapport au placebo dans le cadre de l'étude sur la dépression bipolaire chez les enfants et les adolescents

Effet indésirable	Placebo (N = 172) (%)	Chlorhydrate de Lurasidone 20 à 80 mg/jour (N = 1750) (%)
Tous les événements liés aux SEP*	5	6
Tous les événements liés aux SEP excluant l'acathisie/l'agitation	4	3
Acathisie	4	3
Parkinsonisme**	<1	<1
Dystonie***	1	<1
Hypersécrétion salivaire	<1	<1
Hyperactivité psychomotrice	0	<1
Dyskinésie tardive	<1	0

Note : Les données ont été arrondies.

* Sont compris dans la définition de SEP : acathisie, rigidité pallidale, dyskinésie, dystonie, hyperkinésie, raideur articulaire, rigidité musculaire, spasmes musculaires, raideur musculosquelettique, crise oculogyre, parkinsonisme, dyskinésie tardive et tremblements.

** Sont compris dans la définition de parkinsonisme : bradykinésie, écoulement de salive, troubles extrapyramidaux, réflexe glabellaire anormal, hypokinésie, parkinsonisme et ralentissement psychomoteur.

*** Sont compris dans la définition de dystonie : dystonie, crise oculogyre, dystonie oromandibulaire, spasme de la langue, torticolis et trismus.

Lors des études de courte durée contrôlées par placebo portant sur la schizophrénie et la dépression bipolaire, les données ont été recueillies de manière objective au moyen de l'échelle de Simpson-Angus (SAS) pour évaluer les symptômes extrapyramidaux (SEP), de l'échelle d'acathisie de Barnes (BAS) et de l'échelle AIMS (*Abnormal Involuntary Movement*) qui permet de mesurer les mouvements involontaires anormaux ou la dyskinésie.

Schizophrénie

Adultes

La variation moyenne entre les valeurs initiales et les valeurs de la dernière évaluation chez les patients adultes traités par Chlorhydrate de Lurasidone était comparable à celle observée chez les patients recevant le placebo, à l'exception du score total à l'échelle BAS (Chlorhydrate de Lurasidone, 0,2; placebo, 0,0) et du score global des évaluations cliniques (Chlorhydrate de Lurasidone, 0,1; placebo, 0,0). Le pourcentage de patients qui sont passés d'un état initialement normal/douteux à un état anormal, à toute évaluation suivant l'évaluation initiale, était supérieur dans le groupe traité par lurasidone HCl par rapport au groupe sous placebo selon le score global de l'évaluation clinique à l'échelle BAS (Chlorhydrate de Lurasidone, 18,0 %; placebo, 7,8 %) et à l'échelle SAS (Chlorhydrate de Lurasidone, 14,9 %; placebo, 6,2 %).

Adolescents

La variation moyenne des scores aux échelles SAS, BAS et AIMS par rapport aux valeurs initiales chez les patients adolescents traités par Chlorhydrate de Lurasidone était comparable à celle observée chez les patients recevant le placebo. Le pourcentage de patients qui sont passés d'un état normal à un état anormal était supérieur dans le groupe traité par Chlorhydrate de Lurasidone par rapport au groupe sous placebo pour le score à l'échelle BAS (Chlorhydrate de Lurasidone, 7,0 %; placebo, 1,8 %), à l'échelle SAS (Chlorhydrate de Lurasidone, 8,3 %; placebo, 2,7 %) et à l'échelle AIMS (Chlorhydrate de Lurasidone, 2,8 %; placebo, 0,9 %).

Dépression bipolaire

Adultes

Monothérapie

La variation moyenne des scores aux échelles SAS, BAS et AIMS par rapport aux valeurs initiales chez les patients traités par Chlorhydrate de Lurasidone était comparable à celle observée chez les patients recevant le placebo. Le pourcentage de patients qui sont passés d'un état initialement normal/douteux à un état anormal, à toute évaluation suivant l'évaluation initiale, était supérieur dans le groupe traité par Chlorhydrate de Lurasidone par rapport au groupe sous placebo selon le score global de l'évaluation clinique à l'échelle BAS (Chlorhydrate de Lurasidone, 12,1 %; placebo, 3,7 %) et à l'échelle SAS (Chlorhydrate de Lurasidone, 8,4 %; placebo, 4,3 %).

Traitement d'appoint

La variation moyenne des scores aux échelles SAS, BAS et AIMS par rapport aux valeurs initiales chez les patients traités par Chlorhydrate de Lurasidone était comparable à celle observée chez les patients recevant le placebo. Le pourcentage de patients qui sont passés d'un état initialement normal/douteux à un état anormal, à toute évaluation suivant l'évaluation initiale, était supérieur dans le groupe traité par Chlorhydrate de Lurasidone par rapport au groupe sous placebo selon le score global de l'évaluation clinique à l'échelle BAS (Chlorhydrate de Lurasidone, 12,2 %; placebo, 3,2 %), à l'échelle SAS (Chlorhydrate de Lurasidone, 8,2 %; placebo, 6,1 %) et à l'échelle AIMS (Chlorhydrate de Lurasidone 1,7 %, placebo 0,6 %).

Enfants et adolescents

La variation moyenne des scores aux échelles SAS, BAS et AIMS par rapport aux valeurs initiales chez les enfants et les adolescents atteints de dépression bipolaire traités par Chlorhydrate de Lurasidone était comparable à celle observée chez les patients recevant le placebo. Le pourcentage de patients qui sont passés d'un état normal à un état anormal était supérieur dans le groupe traité par Chlorhydrate de Lurasidone par rapport au groupe sous placebo pour le score à l'échelle BAS (Chlorhydrate de Lurasidone, 4,6 %; placebo, 2,4 %) et à l'échelle SAS (Chlorhydrate de Lurasidone, 0,6 %; placebo, 0 %) et identique pour le score à l'échelle AIMS (Chlorhydrate de Lurasidone, 0 %; placebo, 0 %).

Dystonie

Les symptômes de dystonie, contractions anormales prolongées des groupes musculaires, peuvent se manifester chez des personnes prédisposées au cours des premiers jours de traitement. Les symptômes dystoniques comprennent les suivants : spasmes des muscles du cou, évoluant parfois vers un serrement de la gorge, difficultés à déglutir et à respirer et (ou) protrusion de la langue. Même si ces symptômes peuvent survenir à de faibles doses, ils se manifestent plus fréquemment et sont plus graves en présence de médicaments antipsychotiques de première génération très puissants, administrés à des doses plus élevées. On observe un risque élevé de dystonie aiguë chez les patients de sexe masculin et chez les patients plus jeunes.

Schizophrénie

Adultes

Lors des études cliniques de courte durée contrôlées par placebo, la dystonie s'est manifestée chez 4,2 % des sujets traités par Chlorhydrate de Lurasidone (0 % pour Chlorhydrate de Lurasidone à 20 mg, 3,5 % pour Chlorhydrate de Lurasidone à 40 mg, 4,5 % pour Chlorhydrate de Lurasidone à 80 mg, 6,5 % pour Chlorhydrate de Lurasidone à 120 mg et 2,5 % pour Chlorhydrate de Lurasidone à 160 mg) comparativement à 0,8 % des sujets recevant le placebo. Sept sujets (0,5 %, 7/1 508) se sont retirés des études cliniques en raison d'événements dystoniques : quatre recevaient Chlorhydrate de Lurasidone à raison de 80 mg par jour et trois, Chlorhydrate de Lurasidone à raison de 120 mg par jour.

Adolescents

Lors de l'étude clinique de courte durée contrôlée par placebo sur la schizophrénie chez les patients adolescents (de 13 à 17 ans), la dystonie s'est manifestée chez 1 % des sujets traités par Chlorhydrate de Lurasidone (1 % pour Chlorhydrate de Lurasidone à 40 mg et 1 % pour Chlorhydrate de Lurasidone à 80 mg) comparativement à 0 % des sujets recevant le placebo. Aucun sujet ne s'est retiré de l'étude clinique en raison d'événements dystoniques.

Dépression bipolaire

Adultes

Monothérapie

Lors de l'étude de courte durée contrôlée par placebo en monothérapie, la dystonie s'est manifestée chez 0,9 % des sujets traités par Chlorhydrate de Lurasidone (0 % et 1,8 % dans les groupes recevant Chlorhydrate de Lurasidone à des doses variant de 20 à 60 mg/jour et Chlorhydrate de Lurasidone à des doses variant de 80 à 120 mg/jour, respectivement) comparativement à 0 % des sujets recevant le placebo. Aucun sujet ne s'est retiré de l'étude clinique en raison d'événements dystoniques.

Traitement d'appoint

Lors des études de courte durée contrôlées par placebo administré à des doses variables en traitement d'appoint, la dystonie s'est manifestée chez 1,1 % des sujets traités par Chlorhydrate de Lurasidone (à des doses variant de 20 à 120 mg) comparativement à 0,6 % des sujets recevant le placebo. Aucun sujet ne s'est retiré de l'étude clinique en raison d'événements dystoniques.

Enfants et adolescents

Lors de l'étude de courte durée contrôlée par placebo sur la dépression bipolaire chez les enfants et les adolescents, la dystonie s'est manifestée chez 0,6 % des patients traités par Chlorhydrate de Lurasidone comparativement à 1,2 % des patients recevant le placebo. Aucun patient ne s'est retiré de l'étude clinique en raison d'événements dystoniques.

Gain de poids

Schizophrénie

Adultes

Les données groupées tirées d'études de courte durée contrôlées par placebo sur la schizophrénie sont présentées au tableau 11. La variation de poids moyenne a été un gain de poids de 0,43 kg chez les patients traités par Chlorhydrate de Lurasidone comparativement à une perte de poids de 0,02 kg chez les patients recevant le placebo. Lors de deux études de 6 semaines qui comprenaient deux agents comparateurs actifs, le gain de poids moyen à la dernière évaluation d'une étude était de 0,98 kg chez les patients traités par Chlorhydrate de Lurasidone à une dose de 40 mg, de 1,05 kg chez les patients traités par Chlorhydrate de Lurasidone à une dose de 120 mg et de 4,15 kg chez les patients recevant l'olanzapine à une dose de 15 mg; à la dernière évaluation de l'autre étude, le gain de poids était de 0,62 kg chez les patients traités par Chlorhydrate de Lurasidone à une dose de 80 mg, de 0,60 kg chez les patients traités par Chlorhydrate de Lurasidone à une dose de 160 mg et de 2,09 kg chez les patients recevant la quétiapine XR à une dose de 600 mg. La proportion des patients présentant un gain de poids corporel ≥ 7 % (à la fin des études) était de 4,8 % chez les patients traités par Chlorhydrate de Lurasidone par rapport à 3,3 % chez les patients recevant le placebo.

Tableau 11 : Variation moyenne du poids (kg) entre les valeurs initiales et les valeurs de la dernière évaluation dans le cadre d'études de courte durée sur la schizophrénie chez les adultes

	Placebo (n = 696)	Chlorhydrate de Lurasidone 20 mg/jour (n = 71)	Chlorhydrate de Lurasidone 40 mg/jour (n = 484)	Chlorhydrate de Lurasidone 80 mg/jour (n = 526)	Chlorhydrate de Lurasidone 120 mg/jour (n = 291)	Chlorhydrate de Lurasidone 160 mg/jour (n = 114)
Tous les patients	-0,02	-0,15	0,22	0,54	0,68	0,60

Adolescents

Les données provenant de l'étude de courte durée contrôlée par placebo sur la schizophrénie chez les adolescents sont présentées au tableau 12. Le gain de poids moyen a été de 0,5 kg chez les patients traités par Chlorhydrate de Lurasidone (0,3 kg pour la dose de 40 mg et 0,7 kg pour la dose de 80 mg) comparativement à 0,2 kg chez les patients recevant le placebo. La proportion des patients présentant un gain de poids corporel ≥ 7 % (à la fin de l'étude) était de 2,3 % chez les patients traités par Chlorhydrate de Lurasidone (2,8 % pour la dose de 40 mg et 1,9 % pour la dose de 80 mg) par rapport à 4,5 % chez les patients recevant le placebo. Le gain de poids a été signalé parmi les effets indésirables chez 3 sujets (2,9 %) recevant Chlorhydrate de Lurasidone à 80 mg/jour, 1 sujet (0,9 %) recevant Chlorhydrate de Lurasidone à 40 mg/jour et 3 sujets (2,7 %) recevant le placebo.

Tableau 12 : Variation moyenne du poids (kg) par rapport aux valeurs initiales dans le cadre de l'étude sur la schizophrénie chez les adolescents

	Chlorhydrate de Lurasidone		
	Placebo (n = 111)	40 mg/jour (n=109)	80 mg/jour (n=104)
Tous les patients	+0,2	+0,3	+0,7

Dépression bipolaire

Adultes

Monothérapie

Les données provenant de l'étude de courte durée contrôlée par placebo en monothérapie sont présentées au tableau 13. Le gain de poids moyen a été de 0,29 kg chez les patients traités par Chlorhydrate de Lurasidone comparativement à une diminution du poids de -0,04 kg chez les patients recevant le placebo. Proportion des patients présentant un gain de poids corporel ≥ 7 % (à la fin de l'étude) était de 2,4 % chez les patients traités par Chlorhydrate de Lurasidone par rapport à 0,7 % chez les patients recevant le placebo.

Tableau 13 : Variation moyenne du poids (kg) par rapport aux valeurs initiales dans le cadre de l'étude sur la dépression bipolaire chez les adultes (monothérapie)

	Placebo (n = 151)	Chlorhydrate de Lurasidone	
		20 à 60 mg/jour (n = 143)	80 à 120 mg/jour (n = 147)
Tous les patients	-0,04	0,56	0,02

Les patients ont été répartis aléatoirement pour recevoir Chlorhydrate de Lurasidone à des doses variant de 20 à 60 mg/jour, Chlorhydrate de Lurasidone à des doses variant 80 à 120 mg/jour ou le placebo.

Traitement d'appoint

Les données des études de courte durée contrôlées par placebo sur le Chlorhydrate de Lurasidone administré à des doses variables en traitement d'appoint sont présentées au tableau 14. Le gain de poids moyen a été de 0,11 kg chez les patients traités par Chlorhydrate de Lurasidone comparativement à 0,16 kg chez les patients recevant le placebo. La proportion des patients présentant un gain de poids corporel ≥ 7 % (à la fin de l'étude) était de 3,1 % chez les patients traités par Chlorhydrate de Lurasidone par rapport à 0,3 % chez les patients recevant le placebo.

Tableau 14 : Variation moyenne du poids (kg) par rapport aux valeurs initiales dans le cadre des études sur la dépression bipolaire chez les adultes (traitement d'appoint)

	Placebo (n = 334)	Chlorhydrate de Lurasidone 20 à 120 mg/jour (n = 360)
Tous les patients	0,16	0,11

Les patients ont été répartis aléatoirement pour recevoir Chlorhydrate de Lurasidone à des doses variant de 20 à 120 mg/jour ou le placebo en association avec le lithium ou le valproate.

Enfants et adolescents

Les données provenant de l'étude de courte durée contrôlée par placebo sur la dépression bipolaire chez les enfants et les adolescents sont présentées au tableau 15. En tout, 7 % des patients traités par Chlorhydrate de Lurasidone ont signalé un gain de poids corporel en tant qu'effet indésirable comparativement à 2 % des patients recevant le placebo. Le gain de poids moyen a été de 0,7 kg chez les patients traités par Chlorhydrate de Lurasidone comparativement à 0,5 kg chez les patients recevant le placebo. La proportion des patients présentant un gain de poids corporel ≥ 7 % (à la fin de l'étude) était de 4,0 % chez les patients traités par Chlorhydrate de Lurasidone par rapport à 5,3 % chez les patients recevant le placebo.

Tableau 15 : Variation moyenne du poids (kg) par rapport aux valeurs initiales dans le cadre de l'étude sur la dépression bipolaire chez les enfants et les adolescents

	Placebo (n = 334)	Chlorhydrate de Lurasidone 20 à 80 mg/jour (n = 175)
Tous les patients	+0,5	+0,7

Constipation

On doit avertir les patients du risque de constipation grave associé au traitement par Chlorhydrate de Lurasidone et leur demander de consulter leur médecin s'ils éprouvent des problèmes de constipation ou si cette dernière s'aggrave, car la prise de laxatifs pourrait s'avérer nécessaire.

Effets indésirables moins courants signalés lors des études cliniques (<2 %)

Voici une liste de termes basés sur la terminologie MedDRA qui décrivent les effets indésirables signalés par des patients traités par Chlorhydrate de Lurasidone à différentes doses d'au moins 20 mg, une fois par jour, au cours d'une phase quelconque de l'une des études comprises dans la base de données regroupant 2 905 patients adultes. Les effets énumérés sont ceux qui peuvent avoir une importance clinique ainsi que ceux qui sont vraisemblablement liés au médicament sur le plan pharmacologique ou autre. Les effets indésirables présentés au tableau 1 ne sont pas inclus dans cette liste. Bien que les effets signalés soient survenus au cours du traitement par Chlorhydrate de Lurasidone, ce médicament n'en était pas nécessairement la cause.

Les effets indésirables sont par ailleurs classés en fonction des catégories de systèmes et d'appareils du MedDRA, et énumérés par ordre de fréquence décroissante selon les définitions suivantes : les effets indésirables fréquents se sont produits chez au moins 1 patient sur 100 (seuls ceux qui n'ont pas déjà été mentionnés dans le tableau des résultats des études comparatives avec placebo sont énumérés ici); les effets indésirables peu fréquents se sont produits chez 1 patient sur 100 à 1 patient sur 1 000; les effets indésirables rares se sont produits chez moins de 1 patient sur 1 000.

Troubles des systèmes sanguin et lymphatique :

Peu fréquents : anémie

Rares : leucopénie, neutropénie

Troubles cardiaques :

Fréquents : tachycardie

Peu fréquents : bloc auriculo-ventriculaire du premier degré, angine de poitrine, bradycardie, extrasystoles ventriculaires, arythmies

Troubles auditifs et labyrinthiques :

Peu fréquents : acouphènes, vertiges

Troubles oculaires :

Fréquents : vision trouble

Peu fréquents : déficience visuelle

Troubles gastro-intestinaux :

Fréquents : douleurs abdominales, constipation, diarrhée, sécheresse de la bouche *Peu fréquents* : gastrite, reflux gastro-œsophagien, dysphagie, trouble lingual *Rares* : inflammation de la langue

Troubles généraux et atteintes au point d'administration :

Fréquents : fatigue, pyrexie

Peu fréquents : asthénie, démarche anormale, irritabilité, œdème périphérique, mort subite

Troubles hépatobiliaires :

Peu fréquents : anomalie de la fonction hépatique, stéatose hépatique, ictère

Troubles du système immunitaire :

Rares : hypersensibilité au médicament

Examens :

Fréquents : taux sanguin accru de prolactine, taux sanguin accru de triglycérides, taux accru de créatine-kinase, gain pondéral, perte pondérale

Peu fréquents : baisse de la tension artérielle, taux sanguin accru d'acide urique, hausse de la température corporelle, hausse de la numération leucocytaire

Rares : inversion de l'onde T sur l'électrocardiogramme

Troubles métaboliques et nutritionnels :

Fréquents : baisse de l'appétit

Peu fréquents : anorexie, déshydratation, diabète sucré, augmentation de l'appétit

Troubles de l'appareil musculosquelettique et du tissu conjonctif :

Fréquents : raideur musculosquelettique, myalgie

Rares : rhabdomyolyse

Troubles du système nerveux :

Fréquents : dyskinésie

Peu fréquents : dyskinésie tardive, accident vasculaire cérébral, convulsions, dysarthrie, dysgueusie, hypoesthésie, paresthésie, syncope

Rares : syndrome malin des neuroleptiques, convulsions

Troubles psychiatriques :

Fréquents : dépression

Peu fréquents : rêves étranges, apathie, état de confusion, hostilité, crise de panique, trouble de sommeil, idées suicidaires, suicide accompli, tentative de suicide

Rares : somnambulisme, comportement suicidaire

Troubles rénaux et urinaires :

Peu fréquents : dysurie, incontinence urinaire

Rares : insuffisance rénale

Troubles de l'appareil reproducteur et affections mammaires :

Peu fréquents : aménorrhée, dysménorrhée, irrégularité menstruelle, dysfonction érectile

Rares : augmentation du volume des seins, douleurs mammaires, galactorrhée

Troubles respiratoires :

Peu fréquents : dyspnée

Rares : pneumonie par aspiration

Affections cutanées et sous-cutanées :

Fréquentes : éruptions cutanées (incluant rash érythémateux, exfoliatif, généralisé, maculopapulaire et papulaire, dermatite pruritique, atopique, allergique, de contact et séborrhéique, neurodermatite), prurit

Peu fréquentes : hyperhidrose, urticaire *Rares* : œdème de Quincke

Troubles vasculaires :

Fréquentes : hypertension

Peu fréquentes : bouffées vasomotrices, hypotension, hypotension orthostatique

Rares : thrombophlébite superficielle

Enfants et adolescents (âgés de 10 à 17 ans) atteints de dépression bipolaire

La plupart des réactions indésirables observées chez les enfants et les adolescents atteints de dépression bipolaire âgés de 10 à 17 ans ont également été notées dans la population de patients adultes. Les autres réactions indésirables observées chez les enfants et les adolescents sont énumérées ci-dessous.

Examens :

Fréquentes : augmentation du taux de protéine C-réactive

Anomalies des résultats hématologiques et biochimiques**Anomalies des résultats des épreuves de laboratoire**

Lors d'une comparaison entre les groupes des données groupées tirées d'études de courte durée contrôlées par placebo, on n'a observé aucune variation cliniquement importante des taux de cholestérol total, de triglycérides ou de la glycémie entre le début et la fin des études (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**). De même, on n'a pas observé de différence d'importance clinique entre le Chlorhydrate de Lurasidone et le placebo sur le plan de la variation moyenne des paramètres des analyses hématologiques, urinaires et de la chimie sérique, entre le début et la fin des études. Le Chlorhydrate de Lurasidone a été associé à une augmentation liée à la dose de la concentration de prolactine (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

Glucose :

Schizophrénie

Adultes

Les données groupées tirées d'études de courte durée contrôlées par placebo sur la schizophrénie sont présentées au tableau 16.

Tableau 16 : Variation de la glycémie à jeun entre les valeurs initiales et les valeurs de la dernière évaluation dans le cadre d'études de courte durée sur la schizophrénie chez les adultes (données groupées)

	Placebo	Chlorhydrate de Lurasidone 20 mg/jour	Chlorhydrate de Lurasidone 40 mg/jour	Chlorhydrate de Lurasidone 80 mg/jour	Chlorhydrate de Lurasidone 120 mg/jour	LAT Chlorhydrate de Lurasidone UDA 160 mg/jour
Variation moyenne par rapport aux valeurs initiales (mmol/L)						
	n = 601	n = 70	n = 417	n = 481	n = 220	n = 97
Glycémie	0,03	-0,11	0,13	-0,01	0,12	0,21
Proportion de patients passés à une concentration ≥ 7 mmol/L						
Glycémie (≥ 7 mmol/L)	5,8 % (33/565)	8,2 % (5/61)	9,6 % (38/395)	5,3 % (24/452)	4,8 % (10/209)	5,3 % (5/95)

Adolescents

Les données provenant de l'étude de courte durée contrôlée par placebo sur la schizophrénie sont présentées au tableau 17.

Tableau 17 : Variation de la glycémie à jeun dans le cadre de l'étude sur la schizophrénie chez les adolescents

	Placebo	Chlorhydrate de Lurasidone	
		40 mg/jour	80 mg/jour
Variation moyenne par rapport aux valeurs initiales (mmol/L)			
	n = 95	n = 90	n = 92
Glycémie	-0,07	+0,01	+0,10
Proportion de patients passés à une concentration ≥ 7 mmol/L			
Glycémie (≥ 7 mmol/L)	0 % (0/95)	0 % (0/90)	1 % (1/92)

Dépression bipolaire

Adultes

Monothérapie

Les données provenant de l'étude de courte durée contrôlée par placebo en monothérapie sont présentées au tableau 18.

Tableau 18 : Variation de la glycémie à jeun dans le cadre de l'étude de courte durée sur la dépression bipolaire chez les adultes (monothérapie)

	Placebo	Chlorhydrate de Lurasidone	
		20 à 60 mg/jour	80 à 120 mg/jour
Variation moyenne par rapport aux valeurs initiales (mmol/L)			
	n = 148	n = 140	n = 143
Glycémie	0,10	-0,04	0,10
Proportion de patients passés à une concentration ≥ 7 mmol/L			
Glycémie (≥ 7 mmol/L)	4,3 % (6/141)	2,2 % (3/138)	6,4 % (9/141)

Les patients ont été répartis aléatoirement pour recevoir Chlorhydrate de Lurasidone à des doses variant de 20 à 60 mg/jour, Chlorhydrate de Lurasidone à des doses variant 80 à 120 mg/jour ou le placebo.

Traitement d'appoint

Les données des études de courte durée contrôlées par placebo administré à des doses variables en traitement d'appoint sont présentées au tableau 19.

Tableau 19 : Variation de la glycémie à jeun dans le cadre des études de courte durée sur la dépression bipolaire chez les adultes (traitement d'appoint)

	Placebo	Chlorhydrate de Lurasidone	
		20 à 120 mg/jour	
Variation moyenne par rapport aux valeurs initiales (mmol/L)			
	n = 302	n = 319	
Glycémie	0,05	0,07	
Proportion de patients passés à une concentration ≥ 7 mmol/L			
Glycémie (≥ 7 mmol/L)	1,0 % (3/290)	1,3 % (4/316)	

Les patients ont été répartis aléatoirement pour recevoir Chlorhydrate de Lurasidone à des doses variant de 20 à 120 mg/jour ou le placebo en association avec le lithium ou le valproate.

Enfants et adolescents

Les données provenant de l'étude de courte durée contrôlée par placebo sur la dépression bipolaire sont présentées au tableau 20.

Tableau 20 : Variation de la glycémie à jeun dans le cadre de l'étude sur la dépression bipolaire chez les enfants et les adolescents

	Placebo	20 à 80 mg/jour
Variation moyenne entre le début et la fin de l'étude (mmol/L)		
	n = 145	n = 145
Glycémie	-0,03	0,08
Proportion de patients dont la glycémie est passée à ≥ 7 mmol/L durant la période de traitement suivant l'évaluation initiale		
Glycémie (≥ 7 mmol/L)	0 % (0/148)	1,3 % (2/150)

Cholestérol et triglycérides :

Schizophrénie

Adultes

Les données groupées tirées d'études de courte durée contrôlées par placebo portant sur la lurasidone dans le traitement de la schizophrénie sont présentées au tableau 21.

Tableau 21 : Variation de la lipidémie à jeun entre les valeurs initiales et les valeurs de la dernière évaluation dans le cadre d'études de courte durée sur la schizophrénie chez les adultes (données groupées)

	Placebo	Chlorhydrate de Lurasidone 20 mg/jour	Chlorhydrate de Lurasidone 40 mg/jour	Chlorhydrate de Lurasidone 80 mg/jour	Chlorhydrate de Lurasidone 120 mg/jour	Chlorhydrate de Lurasidone 160 mg/jour
Variation moyenne par rapport aux valeurs initiales (mmol/L)						
	n = 567	n = 70	n = 387	n = 465	n = 182	n = 100
Cholestérol total	-0,15	-0,29	-0,12	-0,15	-0,13	-0,19
Triglycérides	-0,17	-0,36	-0,11	-0,18	-0,06	-0,17
Proportion de patients dont les taux sont passés à un autre palier						
Cholestérol total ($\geq 6,2$ mmol/L)	5,2 % (26/497)	12,1 % (7/58)	5,6 % (19/339)	5,2 % (21/405)	2,5 % (4/161)	4,5 % (4/88)
Triglycérides ($\geq 2,3$ mmol/L)	7,7 % (36/467)	10,0 % (5/50)	7,4 % (24/323)	5,9 % (22/371)	6,5 % (10/154)	4,7 % (4/85)

Adolescents

Les données de l'étude de courte durée contrôlée par placebo portant sur la schizophrénie chez les patients adolescents (de 13 à 17 ans) sont présentées au tableau 22.

Tableau 22 : Variation de la lipidémie à jeun dans le cadre de l'étude sur la schizophrénie chez les adolescents

	Chlorhydrate de Lurasidone		
	Placebo	40 mg/jour	80 mg/jour
Variation moyenne par rapport aux valeurs initiales (mmol/L)			
	n = 95	n = 89	n = 92
Cholestérol total	-0,25	-0,11	+0,04
Triglycérides	+0,00	-0,01	+0,10
Proportion de patients dont les taux sont passés à un autre palier			
Cholestérol total (≥ 6,0 mmol/L)	0 % (0/95)	0 % (0/89)	3,3 % (3/92)
Triglycérides (≥ 2,3 mmol/L)	7,4 % (7/95)	3,4 % (3/89)	3,3 % (3/92)

Dépression bipolaire

Adultes

Monothérapie

Les données provenant de l'étude de courte durée contrôlée par placebo en monothérapie sont présentées au tableau 23.

Tableau 23 : Variation de la lipidémie à jeun dans le cadre de l'étude de courte durée sur la dépression bipolaire chez les adultes (monothérapie)

	Placebo	Chlorhydrate de Lurasidone	
		20 à 60 mg/jour	80 à 120 mg/jour
Variation moyenne par rapport aux valeurs initiales (mmol/L)			
	n = 133	n = 125	n = 134
Cholestérol total	-0,09	0,04	-0,13
Triglycérides	0,0 2	0,08	0,02
Proportion de patients dont les taux sont passés à un autre palier			
Cholestérol total (≥6,2 mmol/L)	3,8 % (4/104)	3,9 % (4/102)	4,7 % (5/107)
Triglycérides (≥2,3 mmol/L)	3,5 % (4/114)	11,1 % (12/108)	10,4 % (12/115)

Les patients ont été répartis aléatoirement pour recevoir Chlorhydrate de Lurasidone à des doses variant de 20 à 60 mg/jour, Chlorhydrate de Lurasidone à des doses variant 80 à 120 mg/jour ou le placebo.

Traitement d'appoint

Les données des études de courte durée contrôlées par placebo administré à des doses variables en traitement d'appoint sont présentées au tableau 24.

Tableau 24 : Variation de la lipidémie à jeun dans le cadre des études de courte durée sur la dépression bipolaire chez les adultes (traitement d'appoint)

	Placebo	Chlorhydrate de Lurasidone
		20 à 120 mg/jour
Variation moyenne par rapport aux valeurs initiales (mmol/L)		
	n = 273	n = 290
Cholestérol total	-0,08	- 0,1 0
Triglycérides	-0,11	0,1 1
Proportion de patients dont les taux sont passés à un autre palier		
Cholestérol total (≥6,2 mmol/L)	6,0 % (14/235)	5,6 % (14/251)
Triglycérides (≥2,3 mmol/L)	8,6 % (19/220)	10,8 % (26/240)

Les patients ont été répartis aléatoirement pour recevoir Chlorhydrate de Lurasidone à des doses variant de 20 à 120 mg/jour ou le placebo en association avec le lithium ou le valproate.

Enfants et adolescents

Les données provenant de l'étude de courte durée contrôlée par placebo sur la dépression bipolaire chez les enfants et les adolescents (âgés de 10 à 17 ans) sont présentées au tableau 25.

Tableau 25 : Variation de la lipidémie à jeun dans le cadre de l'étude sur la dépression bipolaire chez les enfants et les adolescents

	Placebo	Chlorhydrate de Lurasidone 20 à 80 mg/jour
Variation moyenne entre le début et la fin de l'étude (mmol/L)		
	n = 145	n = 144
Cholestérol total	-0,04	-0,16
Triglycérides	0,07	-0,09
Proportion de patients dont les taux sont passés à un autre palier durant la période de traitement suivant l'évaluation initiale		
Cholestérol total (≥ 6,2 mmol/L)	3,4 % (5/148)	1,3 % (2/149)
Triglycérides (hommes : ≥ 2,3 mmol/L; femmes : ≥ 1,9 mmol/L)	5,4 % (8/148)	5,4 % (8/149)

Hyperprolactinémie : Schizophrénie

Adultes

Lors des études de courte durée contrôlées par placebo sur la schizophrénie, la variation médiane des taux de prolactine entre le début et la fin des études était de 0,4 ng/mL chez les patients traités par Chlorhydrate de Lurasidone et de -1,9 ng/mL chez les patients recevant le placebo. La variation médiane entre le début et la fin des études était de 0,5 ng/mL chez les hommes et de -0,2 ng/mL chez les femmes. La variation moyenne des taux de prolactine entre le début et la fin des études chez les patients traités par Chlorhydrate de Lurasidone qui avaient initialement des taux de prolactine normaux (n = 1 039) était de 8,6 ng/mL comparativement à 0,4 ng/mL chez les patients recevant le placebo (n = 460) et cette variation était plus élevée chez les femmes (18,4 ng/mL) que chez les hommes (4,8 ng/mL).

La proportion de patients présentant des élévations des taux de prolactine ≥ 5 x LSN était de 2,8 % chez les patients traités par Chlorhydrate de Lurasidone par rapport à 1,0 % chez les patients recevant le placebo. La proportion de patientes (femmes) présentant des élévations des taux de prolactine ≥ 5 x LSN était de 5,7 % chez les patientes traitées par Chlorhydrate de Lurasidone par rapport à 2,0 % chez celles recevant le placebo. La proportion de patients (hommes) présentant des élévations des taux de prolactine ≥ 5 x LSN était de 1,6 % chez les patients traités par rapport à 0,6 % chez ceux recevant le placebo.

Les proportions de patients présentant des élévations (≥ 5 x LSN) des taux de prolactine à toute évaluation suivant l'évaluation initiale dans le cadre d'études de courte durée (données groupées) sont présentées au tableau 26.

Tableau 26 : Proportion de patients présentant des élévations (≥ 5 x LSN) des taux de prolactine (ng/mL) à toute évaluation suivant l'évaluation initiale dans le cadre d'études de courte durée sur la schizophrénie chez les adultes

	Placebo	Chlorhydrate de Lurasidone 20 mg/jour	Chlorhydrate de Lurasidone 40 mg/jour	Chlorhydrate de Lurasidone 80 mg/jour	Chlorhydrate de Lurasidone 120 mg/jour	Chlorhydrate de Lurasidone 160 mg/jour
Tous les patients	1,0 % (n = 673)	2,9 % (n = 70)	2,9 % (n = 476)	2,2 % (n = 495)	4,2 % (n = 284)	0,9 % (n = 115)
Femmes	2,0 % (n = 200)	10,5 % (n = 19)	6,0 % (n = 149)	3,3 % (n = 150)	10,0 % (n = 70)	2,8 % (n = 36)
Hommes	0,6 % (n = 473)	0 % (n = 51)	1,5 % (n = 327)	1,7 % (n = 345)	2,3 % (n = 214)	0 % (n = 79)

Adolescents

Lors d'une étude de courte durée contrôlée par placebo sur la schizophrénie chez les adolescents, la variation médiane des taux de prolactine entre le début et la fin de l'étude était de +1,1 ng/mL chez les patients traités par Chlorhydrate de Lurasidone et de +0,1 ng/mL chez les patients recevant le placebo. Chez les patients traités par Chlorhydrate de Lurasidone, la variation médiane des taux de prolactine entre le début et la fin de l'étude était de +1,0 ng/mL chez les garçons et de +2,6 ng/mL chez les filles. Les variations médianes des taux de prolactine en fonction de la dose administrée sont présentées au tableau 27.

La variation moyenne (\pm ÉT) du taux de prolactine sérique entre le début et la fin de l'étude était de -0,8 ng/mL chez les sujets sous placebo, de +0,9 ng/mL chez les sujets recevant la lurasidone à 40 mg/jour et de +4,0 ng/mL chez les sujets recevant la lurasidone à 80 mg/jour.

La proportion de patients présentant des élévations des taux de prolactine ≥ 5 x LSN était de 0,5 % chez les patients traités par Chlorhydrate de Lurasidone (1,0 % pour la dose de 40 mg et 0 % pour la dose de 80 mg) par rapport à 1,0 % chez les patients recevant le placebo. La proportion de patientes (filles) présentant des élévations des taux de prolactine de 5 x LSN était de 1,3 % chez les patientes traitées par Chlorhydrate de Lurasidone (2,4 % pour la dose de 40 mg et 0 % pour la dose de 80 mg) par rapport à 0 % chez les patientes recevant le placebo. La proportion de patients (garçons) présentant des élévations des taux de prolactine ≥ 5 x LSN était de 0 % chez les patients traités par Chlorhydrate de Lurasidone par rapport à 1,6 % chez ceux recevant le placebo.

Tableau 27 : Variation médiane des taux de prolactine (ng/mL) par rapport aux valeurs initiales dans le cadre de l'étude sur la schizophrénie chez les adolescents

	Placebo	Chlorhydrate de Lurasidone 40 mg/jour	Chlorhydrate de Lurasidone 80 mg/jour
Tous les patients	+0,10 (n = 103)	+0,75 (n = 102)	+1,20 (n = 99)
Filles	+0,70 (n = 39)	+0,60 (n = 42)	+4,40 (n = 33)
Garçons	0,00 (n = 64)	+0,75 (n = 60)	+1,00 (n = 66)

Dépression bipolaire

Adultes

Monothérapie

Lors de l'étude de courte durée contrôlée par placebo sur le Chlorhydrate de Lurasidone en monothérapie, la variation médiane des taux de prolactine entre le début et la fin de l'étude était de 1,7 ng/mL chez les patients traités par Chlorhydrate de Lurasidone à des doses variant de 20 à 60 mg/jour et de 3,5 ng/mL chez ceux recevant des doses variant de 80 à 120 mg/jour, respectivement, comparativement à 0,3 ng/mL chez les patients recevant le placebo. La variation médiane des taux de prolactine entre le début et la fin de l'étude était de 1,5 ng/mL chez les hommes et de 3,1 ng/mL chez les femmes. La variation moyenne des taux de prolactine entre le début et la fin de l'étude chez les patients traités par Chlorhydrate de Lurasidone qui avaient initialement des taux de prolactine normaux (n = 260) était de 6,5 ng/mL comparativement à 1,4 ng/mL chez les patients recevant le placebo (n = 130), et cette variation était plus élevée chez les femmes (7,7 ng/mL) que chez les hommes (4,9 ng/mL).

La proportion de patients présentant des élévations des taux de prolactine ≥ 5 x la limite supérieure de la normale (LSN) était de 0,4 % chez les patients traités par Chlorhydrate de Lurasidone par rapport à 0 % chez les patients recevant le placebo. La proportion de patientes (femmes) présentant des élévations des taux de prolactine ≥ 5 x LSN était de 0,6 % chez les patientes traitées par Chlorhydrate de Lurasidone par rapport à 0 % chez celles recevant le placebo. Aucun patient (homme) n'a présenté des élévations des taux de prolactine ≥ 5 x LSN. La proportion de patients présentant des élévations (≥ 5 x LSN) des taux de prolactine à toute évaluation suivant l'évaluation initiale sont présentées au tableau 28.

Tableau 28 : Proportion de patients présentant des élévations (≥ 5 x LSN) des taux de prolactine (ng/mL) à toute évaluation suivant l'évaluation initiale dans le cadre de l'étude de courte durée sur la dépression bipolaire chez les adultes (monothérapie)

	Placebo	Chlorhydrate de Lurasidone 20 à 60 mg/jour	Chlorhydrate de Lurasidone 80 à 120 mg/jour
Tous les patients	0 % (n = 147)	0,7 % (n = 140)	0 % (n = 144)
Femmes	0 % (n = 82)	1,3 % (n = 78)	0 % (n = 88)

Traitement d'appoint

Lors des études de courte durée contrôlées par placebo administré à des doses variables en traitement d'appoint, la variation médiane des taux de prolactine entre le début et la fin des études était de 2,8 ng/mL chez les patients traités par Chlorhydrate de Lurasidone à des doses variant de 20 à 120 mg/jour comparativement à 0 ng/mL chez les patients recevant le placebo. La variation médiane des taux de prolactine entre le début et la fin des études était de 2,4 ng/mL chez les hommes et de 3,2 ng/mL chez les femmes. La variation moyenne des taux de prolactine entre le début et la fin des études chez les patients traités par Chlorhydrate de Lurasidone qui avaient initialement des taux de prolactine normaux (n = 291) était de 6,2 ng/mL comparativement à 0,9 ng/mL chez les patients recevant le placebo (n = 274), et cette variation était plus élevée chez les femmes (8,4 ng/mL) que chez les hommes (3,9 ng/mL). Aucun patient n'a présenté des élévations des taux de prolactine ≥ 5 x LSN.

Enfants et adolescents

Lors de l'étude de courte durée contrôlée par placebo sur la dépression bipolaire chez les enfants et les adolescents, la variation médiane des taux de prolactine entre le début et la fin de l'étude était de +1,10 ng/mL chez les patients traités par Chlorhydrate de Lurasidone et de +0,50 ng/mL chez les patients recevant le placebo. La variation médiane des taux de prolactine entre le début et la fin de l'étude était de +0,85 ng/mL chez les garçons et de +2,50 ng/mL chez les filles. Les variations médianes des taux de prolactine sont présentées au tableau 29.

Tableau 29 : Variation médiane des taux de prolactine (ng/mL) par rapport aux valeurs initiales dans le cadre de l'étude sur la dépression bipolaire chez les enfants et les adolescents

	Placebo	Chlorhydrate de Lurasidone 20 à 80 mg/jour
Tous les patients	+0,50 (n = 157)	+1,10 (n = 165)
Filles	+0,55 (n = 78)	+2,50 (n = 83)
Garçons	+0,50 (n = 79)	+0,85 (n = 82)

La proportion de patients présentant des élévations des taux de prolactine ≥ 5 x LSN était de 0 % chez les patients traités par Chlorhydrate de Lurasidone par rapport à 0,6 % chez les patients recevant le placebo. La proportion de patientes (filles) présentant des élévations des taux de prolactine ≥ 5 x LSN était de 0 % chez les patientes traitées par Chlorhydrate de Lurasidone par rapport à 1,3 % chez celles recevant le placebo. La proportion de patients (garçons) présentant des élévations des taux de prolactine ≥ 5 x LSN était de 0 % chez les patients traités par Chlorhydrate de Lurasidone par rapport à 0 % chez ceux recevant le placebo.

Créatinine : Schizophrénie

Adultes

Lors des études de courte durée contrôlées par placebo, la variation moyenne des taux de créatinine par rapport aux valeurs initiales était de 5,3 mcmol/L chez les patients traités par Chlorhydrate de Lurasidone comparativement à 1,7 mcmol/L chez les patients recevant le

placebo. Un virage de la créatininémie passant de taux normaux à élevés est survenu chez 3,0 % (43/1 453) des patients traités par Chlorhydrate de Lurasidone et chez 1,6 % (11/681) des patients recevant le placebo. Les variations moyennes par rapport aux valeurs initiales et la proportion des patients ayant passé à une concentration supérieure ont généralement augmenté lors de l'administration de doses plus élevées de lurasidone (tableau 30). Le seuil de valeurs élevées de créatinine variait de >70 à >115 mcml/L selon la définition du laboratoire central de chaque étude (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION** et **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières**).

Tableau 30 : Variation des taux de créatinine entre l'évaluation initiale et la dernière évaluation dans le cadre d'études de courte durée chez les adultes (données groupées)

	Placebo	Chlorhydrate de Lurasidone 20 mg/jour	Chlorhydrate de Lurasidone 40 mg/jour	Chlorhydrate de Lurasidone 80 mg/jour	Chlorhydrate de Lurasidone 120 mg/jour	Chlorhydrate de Lurasidone 160 mg/jour
Variation moyenne par rapport aux valeurs initiales (mcml/L)						
	n = 681	n = 71	n = 478	n = 506	n = 283	n = 115
Créatinine	1,8	2,7	3,5	4,4	6,2	8,8
Proportion de patients passés d'un taux normal à un taux anormal						
Créatinine	1,6 % (11/681)	1,4 % (1/71)	1,9 % (9/478)	2,2 % (11/506)	4,9 % (14/283)	7,0 % (8/115)

Adolescents

Lors de l'étude de courte durée contrôlée par placebo sur la schizophrénie chez les patients adolescents (de 13 à 17 ans), la variation moyenne des taux de créatinine par rapport aux valeurs initiales était de -0,796 mcml/L chez les patients traités par Chlorhydrate de Lurasidone comparativement à +1,503 mcml/L chez les patients recevant le placebo. Un virage de la

créatininémie passant de taux normaux à élevés (selon la définition du laboratoire central) est survenu chez 7,2 % (14/194) des patients traités par Chlorhydrate de Lurasidone et chez 2,9 % (3/103) des patients recevant le placebo (tableau 31).

Tableau 31 : Virages de la créatinine sérique passant d'un taux normal au début de l'étude à un taux élevé à la fin de l'étude dans le cadre de l'étude sur la schizophrénie chez les adolescents

Paramètre de laboratoire	Placebo (n = 103)	Chlorhydrate de Lurasidone 40 mg/jour (n = 97)	Chlorhydrate de Lurasidone 80 mg/jour (n = 97)
Élévation de la créatinine sérique	2,9%	7,2 %	7,2 %

Dépression bipolaire

Adultes

Monothérapie

Lors de l'étude de courte durée contrôlée par placebo en monothérapie, la variation moyenne des taux de créatinine par rapport aux valeurs initiales était de 0,9 mcmol/L chez les patients traités par Chlorhydrate de Lurasidone comparativement à -1,8 mcmol/L chez les patients recevant le placebo. Un virage de la créatininémie passant de taux normaux à élevés est survenu chez 2,8 % (9/322) des patients traités par Chlorhydrate de Lurasidone et chez 0,6 % (1/162) des patients recevant le placebo (tableau 32).

Tableau 32 : Variation des taux de créatinine entre l'évaluation initiale et la dernière évaluation dans le cadre de l'étude sur la dépression bipolaire chez les adultes (monothérapie)

	Placebo	Chlorhydrate de Lurasidone 20 à 60 mg/jour	Chlorhydrate de Lurasidone 80 à 120 mg/jour
Variation moyenne par rapport aux valeurs initiales (mcmol/L)			
	n = 162	n = 161	n = 161
Créatinine	-1,8	0,9	1,8
Proportion de patients passés d'un taux normal à un taux anormal			
Créatinine	0,6 % (1/162)	1,9 % (3/161)	3,7 % (6/161)

Traitement d'appoint

Lors des études de courte durée contrôlées par placebo administré à des doses variables en traitement d'appoint, la variation moyenne des taux de créatinine par rapport aux valeurs initiales était de 3,5 mcmol/L chez les patients traités par Chlorhydrate de Lurasidone comparativement à -0,9 mcmol/L chez les patients recevant le placebo. Un virage de la créatininémie passant de taux normaux à élevés est survenu chez 4,3 % (15/348) des patients traités par Chlorhydrate de Lurasidone et chez 1,6 % (5/316) des patients recevant le placebo (tableau 33).

Tableau 33 : Variation des taux de créatinine entre l'évaluation initiale et la dernière évaluation dans le cadre de l'étude sur la dépression bipolaire chez les adultes (traitement d'appoint)

	Placebo	Chlorhydrate de Lurasidone 20 à 120 mg/jour
Variation moyenne par rapport aux valeurs initiales (mcmol/L)		
	n = 316	n = 348
Créatinine	-0,9	3,5
Proportion de patients passés d'un taux normal à un taux anormal		
Créatinine	1,6 % (5/316)	4,3 % (15/348)

Enfants et adolescents

Lors de l'étude de courte durée contrôlée par placebo sur la dépression bipolaire chez les enfants et les adolescents, la variation moyenne des taux de créatinine sérique par rapport aux valeurs initiales était de 1,9 mcmol/L chez les patients traités par Chlorhydrate de Lurasidone comparativement à 0,8 mcmol/L chez les patients recevant le placebo. Un virage de la créatininémie passant de taux normaux à élevés (selon la définition du laboratoire central) est survenu chez 6,7 % (11/163) des patients traités par Chlorhydrate de Lurasidone et chez 4,5 % (7/155) des patients recevant le placebo (tableau 34).

Tableau 34 : Variation des taux de créatinine entre le début et la fin de l'étude sur la dépression bipolaire chez les enfants et les adolescents

	Placebo	Chlorhydrate de Lurasidone 20 à 80 mg/jour
Variation moyenne entre le début et la fin de l'étude (mcmol/L)		
	(n = 155)	(n = 163)
Créatinine	0,8	1,9
Proportion de patients passés d'un taux normal à un taux anormal à la fin de l'étude		
Créatinine	4,5 % (7/155)	6,7 % (11/163)

Réactions indésirables au médicament signalées depuis la commercialisation

On a observé des cas d'hyponatrémie depuis la commercialisation de Chlorhydrate de Lurasidone.

Les antipsychotiques atypiques, comme la lurasidone, ont été associés à des cas d'apnée du sommeil, avec ou sans gain de poids concomitant. Il faut faire preuve de prudence lorsqu'on prescrit NRA-LURASIDONE à des patients qui présentent des antécédents ou un risque d'apnée du sommeil.

Un risque de somnambulisme et de trouble alimentaire lié au sommeil a été associé à l'utilisation d'antipsychotiques atypiques, dont Chlorhydrate de Lurasidone.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aperçu

NRA-LURASIDONE. (chlorhydrate de lurasidone) est contre-indiquée avec les inhibiteurs puissants du CYP3A4 (p. ex., kétoconazole) et les inducteurs puissants du CYP3A4 (p. ex., rifampicine) (voir **CONTRE-INDICATIONS**). NRA-LURASIDONE doit être instauré à une dose de 20 mg/jour, et la dose ne doit pas dépasser 40 mg lorsqu'il est administré en concomitance avec un inhibiteur modéré du CYP3A4.

NRA-LURASIDONE ne doit pas être utilisé en association avec des médicaments dont on sait qu'ils allongent l'intervalle QTc ou qu'ils entraînent des déséquilibres électrolytiques (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cardiovasculaire, Intervalle QT**).

Interactions médicament-médicament

Effets potentiels d'autres médicaments sur le Chlorhydrate de Lurasidone

Inhibiteurs ou inducteurs des enzymes du cytochrome P450 : Le Chlorhydrate de Lurasidone est principalement métabolisé par le CYP3A4; l'interaction de Chlorhydrate de Lurasidone avec des inhibiteurs ou des inducteurs modérés ou puissants de cette enzyme a déjà été observée (tableau 35). L'utilisation de NRA-LURASIDONE en association avec des inhibiteurs ou des inducteurs puissants de cette enzyme est contre-indiquée (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

Tableau 35 : Sommaire de l'effet de médicaments administrés en concomitance sur l'exposition au Chlorhydrate de Lurasidone chez des sujets sains ou des patients atteints de schizophrénie

Médicament administré en concomitance	Réf	Posologie		Effet sur la pharmacocinétique du Chlorhydrate de Lurasidone		Recommandation
		Médicament administré en concomitance	Chlorhydrate de Lurasidone	C _{max}	ASC	
Kétoconazole (inhibiteur puissant du CYP3A4)	ÉC	400 mg/jour pendant 5 jours	10 mg dose unique	6,9 fois celle du Chlorhydrate de Lurasidone administré seul	9,0 fois celle du Chlorhydrate de Lurasidone administré seul	Administration contre-indiquée en association avec le Chlorhydrate de Lurasidone
Diltiazem (inhibiteur modéré du CYP3A4)	ÉC	240 mg/jour pendant 5 jours	20 mg dose unique	2,1 fois celle du Chlorhydrate de Lurasidone administré seul	2,2 fois celle du Chlorhydrate de Lurasidone administré seul	La dose de Chlorhydrate de Lurasidone ne doit pas excéder 40 mg/jour en cas d'administration concomitante
Rifampicine (inducteur puissant du CYP3A4)	ÉC	600 mg/jour pendant 8 jours	40 mg dose unique	1/7 ^e de celle du Chlorhydrate de Lurasidone administré seul	1/5 ^e de celle du Chlorhydrate de Lurasidone administré seul	Administration contre-indiquée en association avec le Chlorhydrate de Lurasidone
Lithium	ÉC	600 mg 2 f.p.j. pendant 8 jours	120 mg/jour pendant 8 jours	0,9 fois celle du Chlorhydrate de Lurasidone administré seul	1,1 fois celle du Chlorhydrate de Lurasidone administré seul	Aucun ajustement nécessaire de la dose de Chlorhydrate de Lurasidone

Légende : ÉC = Étude clinique

Inhibiteurs des transporteurs: La lurasidone est un substrat de la P-gp et de BCRP *in vitro*. La signification *in vivo* de cette observation n'est pas clairement établie. L'administration de la lurasidone en concomitance avec des inhibiteurs de la P-gp et de BCRP est susceptible d'accroître l'exposition à la lurasidone.

Effets possibles du Chlorhydrate de Lurasidone sur d'autres médicaments

Midazolam (substrat du CYP3A4) : L'administration concomitante de Chlorhydrate de Lurasidone (120 mg/jour) à l'état d'équilibre et d'une seule dose de 5 mg de midazolam a augmenté la C_{max} et l'ASC₍₀₋₂₄₎ du midazolam de 21 % et de 44 % environ, respectivement, par rapport au midazolam administré seul. L'ajustement de la dose de midazolam n'est pas nécessaire lorsqu'il est administré en concomitance avec le NRA-LURASIDONE.

Contraceptifs oraux (œstrogène et progestérone) : L'administration concomitante de Chlorhydrate de Lurasidone (40 mg/jour) à l'état d'équilibre et d'un contraceptif oral renfermant de l'éthinylestradiol et du norelgestromine a entraîné des ASC₀₋₂₄ et des C_{max} équivalentes de l'éthinylestradiol et de la norelgestromine par rapport à l'administration du contraceptif oral seul. De même, les taux de globuline liant les hormones sexuelles n'ont pas été modifiés de façon significative par l'administration concomitante de Chlorhydrate de Lurasidone et d'un contraceptif oral. L'ajustement de la dose du contraceptif oral n'est pas nécessaire lorsqu'il est administré en

concomitance avec le NRA-LURASIDONE.

Substrats des transporteurs: L'administration concomitante de Chlorhydrate de Lurasidone (120 mg/jour) à l'état d'équilibre et d'une seule dose de 0,25 mg de digoxine, un substrat de la P-gp, a augmenté la C_{max} et l'ASC₍₀₋₂₄₎ moyennes de la digoxine de 9 % et de 13 % environ, respectivement, par rapport à la digoxine administrée seule. L'ajustement de la dose de digoxine n'est généralement pas nécessaire lorsqu'elle est administrée en concomitance avec le Chlorhydrate de Lurasidone.

La lurasidone est un inhibiteur *in vitro* du transporteur d'efflux P-gp, et on ne peut exclure que l'inhibition intestinale de la P-gp se répercute sur le plan clinique. L'administration concomitante de dabigatran etexilate, un substrat de la P-gp, peut entraîner une augmentation des concentrations plasmatiques du dabigatran.

La lurasidone est un inhibiteur *in vitro* du transporteur d'efflux BCRP, et on ne peut exclure que l'inhibition intestinale de BCRP se répercute sur le plan clinique. L'administration concomitante de substrats de BCRP est susceptible d'accroître les concentrations plasmatiques de ces substrats.

Interactions médicament-aliment

Le NRA-LURASIDONE doit être pris avec des aliments (au moins 350 calories sans égard au contenu en matières grasses) (voir **ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**).

Le pamplemousse, le jus de pamplemousse ou les produits contenant des extraits de pamplemousse sont à éviter pendant le traitement par NRA-LURASIDONE en raison du risque d'inhibition du CYP3A4.

Interactions médicament-médicament à base de plantes médicinales

Les interactions avec les produits à base de plantes médicinales n'ont pas été étudiées.

Effets du médicament sur les résultats des épreuves de laboratoire

On n'a pas établi s'il existe des interactions avec les épreuves de laboratoire.

Effets du médicament sur le mode de vie

Alcool et produits agissant sur le SNC

Puisque le NRA-LURASIDONE agit principalement sur le SNC, la prudence s'impose lorsqu'il est pris en concomitance avec d'autres agents à action centrale et l'alcool.

Usage du tabac

D'après des études *in vitro* sur des enzymes hépatiques humaines, le Chlorhydrate de Lurasidone n'est pas un substrat de la CYP1A2; par conséquent, le tabagisme ne devrait avoir aucun effet sur la pharmacocinétique du Chlorhydrate de Lurasidone.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

- NRA-LURASIDONE (Chlorhydrate de Lurasidone) doit être administré avec des aliments (au moins 350 calories sans égard au contenu en matières grasses). La C_{max} de la lurasidone est environ 3 fois plus élevée et l'ASC est environ 2 fois plus élevée en présence d'aliments.
- Les comprimés ne doivent pas être écrasés ni coupés, ils doivent être avalés entiers.

Dose recommandée et ajustement posologique

Schizophrénie

Adultes

La dose de départ recommandée de NRA-LURASIDONE est de 40 mg une fois par jour. Dans le cadre des études cliniques contrôlées par placebo, les doses unquotidiennes de 40, de 80, de 120 et de 160 mg se sont révélées efficaces. Les patients doivent être traités par la dose efficace la plus faible qui procure une réponse clinique et une tolérabilité optimales; cette dose efficace devrait être de 40 mg ou de 80 mg une fois par jour chez la plupart des patients. L'administration de doses supérieures à 80 mg peut être envisagée chez certains patients selon le jugement clinique de chaque médecin.

Les doses inférieures à 40 mg ne se sont pas révélées efficaces chez les patients schizophrènes.

Adolescents

La dose de départ recommandée de NRA-LURASIDONE est de 40 mg une fois par jour. Dans un essai clinique contrôlé par placebo, il a été démontré que Chlorhydrate de Lurasidone est efficace à une dose de 40 mg ou de 80 mg par jour. La dose maximale recommandée est de 80 mg par jour. Les patients doivent être traités par la dose efficace la plus faible qui procure une réponse clinique et une tolérabilité optimales. Dans le cadre de l'essai clinique contrôlé par placebo, aucun bienfait additionnel n'a été observé avec la dose de 80 mg par rapport à celle de 40 mg.

L'innocuité et l'efficacité de Chlorhydrate de Lurasidone en traitement de longue durée n'ont pas été systématiquement évaluées chez les patients adolescents schizophrènes. Le médecin qui choisit de prescrire NRA-LURASIDONE pendant des périodes prolongées chez des patients adolescents atteints de schizophrénie doit réévaluer périodiquement l'utilité à long terme du médicament pour le patient traité.

Dépression bipolaire

Adultes

La dose de départ recommandée de NRA-LURASIDONE est de 20 mg une fois par jour, en monothérapie ou en traitement d'appoint avec le lithium ou le valproate. Dans le cadre d'études cliniques contrôlées par placebo, des doses unquotidiennes variant de 20 à 120 mg administrées en monothérapie ou en traitement d'appoint avec le lithium ou le valproate ont été évaluées.

Dans la seule étude comparant différentes teneurs de Chlorhydrate de Lurasidone, l'efficacité du médicament a été démontrée dans les deux volets de traitement, soit de 20 à 60 mg/jour et de 80 à 120 mg/jour. Aucun bienfait additionnel n'a cependant été observé dans le groupe recevant les doses les plus élevées (voir Partie II : **ESSAIS CLINIQUES**). Par conséquent, il est recommandé

d'utiliser la plage posologique habituelle de 20 à 60 mg/jour, en monothérapie ou en traitement d'appoint avec le lithium ou le valproate. Étant donné que la fréquence de certains effets indésirables augmente en fonction de la dose administrée (voir **EFFETS INDÉSIRABLES**), les patients doivent être traités au moyen de la dose efficace la plus faible de NRA-LURASIDONE.

Dans les cas de dépression bipolaire, l'innocuité des doses supérieures à 120 mg/jour n'a pas été évaluée. En outre, l'efficacité des doses inférieures à 20 mg/jour n'a pas été étudiée.

Enfants et adolescents (de 13 à 17 ans)

La dose de départ recommandée de NRA-LURASIDONE est de 20 mg une fois par jour en monothérapie. Aucun ajustement de la dose initiale n'est requis. L'efficacité du Chlorhydrate de Lurasidone a été établie à une dose de 20 mg à 80 mg par jour en monothérapie. La dose maximale recommandée est de 80 mg par jour.

Remplacement d'un autre antipsychotique

Aucune donnée n'a été recueillie systématiquement pour étudier de façon précise le remplacement d'autres antipsychotiques par chez les patients ou l'administration concomitante de NRA-LURASIDONE avec d'autres antipsychotiques. Bien que l'arrêt immédiat du traitement antipsychotique antérieur puisse être acceptable chez certains patients, une diminution plus graduelle de la posologie peut se révéler plus appropriée chez d'autres. Dans tous les cas, il faut réduire au minimum la période de prise concomitante des deux antipsychotiques.

Ajustements posologiques chez les populations particulières

Personnes âgées (>65 ans) :

NRA-LURASIDONE n'est pas indiqué chez les patients âgés atteints de démence (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Mises en garde et précautions importantes** et **Populations particulières**).

L'innocuité et l'efficacité de Chlorhydrate de Lurasidone chez les patients âgés de 65 ans ou plus n'ont pas été établies. Il faut donc faire preuve de prudence lorsqu'on administre NRA-LURASIDONE aux personnes âgées puisque les anomalies hépatiques, rénales, cardiovasculaires et celles touchant le système nerveux central ainsi que l'emploi concomitant d'autres médicaments sont plus fréquents chez cette population de patients.

Enfants :

Schizophrénie

L'innocuité et l'efficacité de dans le traitement de la schizophrénie chez les adolescents (de 13 à 17 ans) ont été évaluées lors d'une étude clinique d'une durée de 6 semaines. NRA-LURASIDONE n'est pas indiqué dans le traitement de la schizophrénie chez les adolescents de moins de 15 ans en raison d'un manque de données sur l'innocuité et l'efficacité (voir **EFFETS INDÉSIRABLES, ESSAIS CLINIQUES, Schizophrénie, Adolescents**).

Dépression bipolaire

L'innocuité et l'efficacité de Chlorhydrate de Lurasidone administré à raison de 20 à 80 mg/jour dans le traitement de la dépression bipolaire chez les enfants et les adolescents (de 10 à 17 ans) ont été évaluées lors d'une étude clinique contrôlée par placebo d'une durée de 6 semaines menée chez 343 enfants et adolescents. NRA-LURASIDONE n'est pas indiqué dans le traitement

des épisodes dépressifs associés au trouble bipolaire de type 1 chez les patients âgés de moins de 13 ans en raison d'un manque de données sur l'innocuité et l'efficacité (voir **EFFETS INDÉSIRABLES, ESSAIS CLINIQUES, Dépression bipolaire, Enfants et adolescents**).

Irritabilité associée à un trouble autistique

Une étude de 6 semaines évaluant Chlorhydrate de Lurasidone à 20 mg/jour et à 60 mg/jour n'a pas permis de démontrer l'efficacité dans le traitement de l'irritabilité associée à un trouble autistique chez les enfants âgés de 6 à 17 ans.

Sexe et race :

Le sexe ou la race ne font pas l'objet de recommandations d'ajustements posologiques (voir **ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**).

Insuffisance rénale :

L'ajustement de la dose est recommandé chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée ou grave. Il faut faire preuve de prudence lorsqu'on envisage l'administration de NRA-LURASIDONE à des patients atteints d'insuffisance rénale. La dose de départ recommandée est de 20 mg. Les patients doivent être traités par la dose efficace la plus faible qui procure une réponse clinique et une tolérabilité optimales; cette dose efficace devrait être de 20 à 40 mg une fois par jour chez la plupart des patients atteints d'insuffisance rénale modérée ou grave. La dose chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée ou grave ne doit pas dépasser 80 mg/jour (voir **ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**).

Insuffisance hépatique :

Un ajustement de la dose est recommandé chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée ou grave. Il faut faire preuve de prudence lorsqu'on envisage l'administration de NRA-LURASIDONE à des patients atteints d'insuffisance hépatique. La dose de départ recommandée est de 20 mg. Les patients doivent être traités par la dose efficace la plus faible qui procure une réponse clinique et une tolérabilité optimales; cette dose efficace devrait être de 20 à 40 mg une fois par jour chez la plupart des patients atteints d'insuffisance hépatique modérée ou grave (classe B ou C de Child-Pugh). La dose chez ces patients ne doit pas dépasser 40 mg par jour s'ils sont atteints d'insuffisance hépatique grave, et 80 mg par jour s'ils sont atteints d'insuffisance hépatique modérée (voir **ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**).

Patients recevant un traitement concomitant par NRA-LURASIDONE et un inhibiteur possible du CYP3A4 :

Lorsqu'on envisage l'administration concomitante de NRA-LURASIDONE et d'un inhibiteur modéré du CYP3A4, tel que le diltiazem, NRA-LURASIDONE doit être instauré à une dose de 20 mg par jour, et la dose ne doit pas dépasser 40 mg par jour. L'utilisation de NRA-LURASIDONE est contre-indiquée en association avec un inhibiteur puissant du CYP3A4 (p. ex., le kétoconazole) (voir **CONTRE-INDICATIONS, INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

Patients recevant un traitement concomitant par NRA-LURASIDONE et un inducteur possible du CYP3A4 :

L'utilisation de NRA-LURASIDONE est contre-indiquée en association avec un inducteur puissant du CYP3A4 (p. ex., la rifampicine) (voir **CONTRE-INDICATIONS et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

Administration

NRA-LURASIDONE doit être administré avec des aliments (au moins 350 calories sans égard au contenu en matières grasses). La C_{max} de la lurasidone est environ 3 fois plus élevée et l'ASC est environ 2 fois plus élevée en présence d'aliments.

SURDOSAGE

Expérience chez les humains

Lors d'études cliniques menées avant la commercialisation, un surdosage accidentel ou intentionnel par chlorhydrate de lurasidone a été observé chez un patient qui a ingéré une dose estimative de 560 mg de chlorhydrate de lurasidone. Ce patient s'est rétabli sans séquelles et a recommencé son traitement par chlorhydrate de lurasidone pendant une période additionnelle de deux mois.

Prise en charge du surdosage

Il n'existe pas d'antidote propre à NRA-LURASIDONE; par conséquent, les mesures de soutien appropriées doivent être mises en place, et une surveillance et une supervision médicales étroites du patient doivent être assurées jusqu'à son rétablissement.

En cas de surdosage, il faut mettre immédiatement en place une surveillance cardiovasculaire, laquelle doit comprendre une surveillance continue des paramètres électrocardiographiques en vue de déceler d'éventuelles arythmies. Si un traitement antiarythmique est administré, il faut savoir qu'en théorie, le disopyramide, la procaïnamide et la quinidine risquent de provoquer un allongement de l'intervalle QT qui pourrait s'ajouter à celui d'un surdosage aigu par chlorhydrate de lurasidone. De même, il faut s'attendre à ce que les propriétés α -adréno-lytiques du brétylium s'ajoutent à celles de chlorhydrate de lurasidone, entraînant des complications hypotensives.

L'hypotension et le collapsus circulatoire doivent être traités par des mesures appropriées.

L'adrénaline et la dopamine ne doivent pas être utilisées, ni d'autres sympathomimétiques ayant une activité bêta-agoniste, car la stimulation des récepteurs bêta peut aggraver l'hypotension dans le contexte d'un blocage des récepteurs alpha sous l'influence de chlorhydrate de lurasidone. En cas de symptômes extrapyramidaux graves, on doit administrer un anticholinergique.

On doit envisager un lavage d'estomac (après intubation si le patient est inconscient) et l'administration de charbon activé associé à un laxatif.

La possibilité d'un émoussement de la sensibilité, de crises convulsives ou d'une réaction dystonique de la tête et du cou après un surdosage peut s'associer à un risque d'aspiration si l'on provoque des vomissements.

Pour le traitement d'une surdose soupçonnée, contactez le centre antipoison de votre région.
--

ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

Comme dans le cas des autres médicaments efficaces dans le traitement de la schizophrénie et de la dépression bipolaire, le mode d'action de la lurasidone est inconnu. On a toutefois laissé entendre que l'efficacité de ce médicament dans le traitement de la schizophrénie et de la dépression bipolaire pourrait reposer sur un effet antagoniste à la fois sur les récepteurs dopaminergiques centraux de type 2 (D₂) et les récepteurs sérotoninergiques de type 2 (5-HT_{2A}).

Pharmacodynamie

Des études *in vitro* sur les liaisons aux récepteurs indiquent que la lurasidone est un antagoniste ayant une forte affinité pour les récepteurs dopaminergiques D₂ (K_i = 0,994 nM), les récepteurs 5-HT_{2A} de la 5-hydroxytryptamine (récepteurs sérotoninergiques 5-HT) (K_i = 0,47 nM) et les récepteurs 5-HT₇ (K_i = 0,495 nM); elle est aussi un antagoniste ayant une affinité modérée pour les récepteurs α_{2C}-adrénergiques (K_i = 10,8 nM), α_{2A}-adrénergiques (K_i = 40,7 nM) et α₁-adrénergiques (K_i = 47,9 nM) et un agoniste partiel ayant une affinité modérée pour les récepteurs sérotoninergiques 5-HT_{1A} (K_i = 6,38 nM). La lurasidone présente peu d'affinité, sinon aucune, pour les récepteurs histaminiques H₁ et muscariniques M₁ (CI₅₀ >1 000 nM).

Pharmacocinétique

Adultes

L'activité de la lurasidone est principalement attribuable au médicament mère. Les paramètres pharmacocinétiques de la lurasidone sont proportionnels à la dose dans une plage de doses quotidiennes totales allant de 20 à 160 mg. Les concentrations de lurasidone à l'état d'équilibre sont atteintes dans les 7 jours suivant l'amorce du traitement par Chlorhydrate de Lurasidone (chlorhydrate de lurasidone). Après l'administration d'une dose de 40 mg de Chlorhydrate de Lurasidone, la demi-vie d'élimination moyenne (CV en %) était de 18 heures (7).

Absorption

La lurasidone est absorbée et atteint des concentrations sériques de pointe en 1 à 3 heures environ. On estime que 9 à 19 % d'une dose administrée est absorbée.

Lors d'une étude sur les effets des aliments, la C_{max} et l'ASC moyennes de la lurasidone étaient d'environ 3 fois et 2 fois plus élevées, respectivement, lorsque le médicament était administré avec des aliments comparativement aux taux observés chez des patients à jeun. L'exposition à la lurasidone n'a pas été modifiée par l'augmentation des calories du repas de 350 à 1 000 calories, sans égard au contenu en matières grasses.

Lors des études cliniques visant à déterminer l'innocuité et l'efficacité du Chlorhydrate de Lurasidone, les patients devaient prendre leur dose quotidienne du médicament avec des aliments.

Distribution

Après l'administration de 40 mg de Chlorhydrate de Lurasidone, le volume de distribution apparent moyen (CV en %) était de 6 173 L (17,2). La lurasidone est fortement liée aux protéines sériques (env. 99 %).

Métabolisme

La lurasidone est principalement métabolisée par les enzymes du CYP3A4. Les principales voies de biotransformation sont la N-désalkylation oxydative, l'hydroxylation du cycle du norbornane et la S-oxydation. La lurasidone est métabolisée en deux métabolites actifs (ID- 14283 et ID-14326) et en deux principaux métabolites inactifs (ID-20219 et ID-20220).

Excrétion

L'excrétion totale combinée de la radioactivité dans l'urine et les fèces était d'environ 89 %, dont environ 80 % de la radioactivité est récupérée dans les fèces et 9 %, dans l'urine, après l'administration d'une seule dose de lurasidone marquée au ¹⁴C.

Après l'administration de 40 mg de Chlorhydrate de Lurasidone, l'élimination apparente moyenne (CV en %) était de 3 902 mL/min (18,0).

Adolescents

Les paramètres pharmacocinétiques de la lurasidone chez les enfants et adolescents (de 10 à 17 ans) étaient semblables à ceux observés chez les adultes. Aucune différence cliniquement pertinente n'a été relevée entre les sexes pour ce qui est des paramètres pharmacocinétique de la lurasidone chez les patients atteints de schizophrénie et de trouble bipolaire de type I.

Protéines de transport

La lurasidone est un substrat *in vitro* des transporteurs d'efflux P-gp et BCRP. La lurasidone ne fait pas l'objet d'un captage et d'un transport actif par OATP1B1 ou OATP1B3.

La lurasidone est un inhibiteur de la P-gp, de BCRP et d'OCT1 *in vitro*. La lurasidone ne devrait pas avoir un potentiel inhibiteur cliniquement significatif sur les transporteurs OATP1B1, OATP1B3, OCT2, OAT1, OAT3, MATE1, MATE2K ou BSEP, selon des données *in vitro*.

Populations et situations particulières

Personnes âgées

Chez les patients âgés atteints de psychose (65 à 85 ans), les concentrations de lurasidone (20 mg/jour) étaient, en moyenne, comparables à celles observées chez les sujets jeunes (voir aussi **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Personnes âgées**).

Sexe

L'évaluation pharmacocinétique de la population de patients indique que l'ASC moyenne du Chlorhydrate de Lurasidone est de 18 % plus élevée chez la femme que chez l'homme; par conséquent, la clairance orale apparente du Chlorhydrate de Lurasidone est plus faible chez la femme. La C_{max} moyenne du Chlorhydrate de Lurasidone était comparable chez les femmes et les hommes. Aucun ajustement posologique n'est recommandé en fonction du sexe.

Race

Bien qu'aucune étude pharmacocinétique n'ait été réalisée spécifiquement pour étudier les effets de la race sur l'élimination du Chlorhydrate de Lurasidone, l'évaluation pharmacocinétique du Chlorhydrate de Lurasidone réalisée dans la population n'a révélé aucune différence liée à la race significative sur le plan clinique. Aucun ajustement posologique n'est recommandé en fonction de la race.

Insuffisance hépatique

Un ajustement de la dose est recommandé chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée ou grave. La dose de départ recommandée est de 20 mg. Les patients doivent être traités par la dose efficace la plus faible qui procure une réponse clinique et une tolérabilité optimales; cette dose efficace devrait être de 20 à 40 mg une fois par jour chez la plupart des patients atteints d'insuffisance hépatique modérée ou grave (classe B ou C de Child-Pugh). La dose ne doit pas dépasser 40 mg/jour chez les patients atteints d'insuffisance hépatique grave (classe C de Child-Pugh), et 80 mg/jour chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée (classe B de Child-Pugh). Lors d'une étude portant sur l'administration d'une seule dose de 20 mg de Chlorhydrate de Lurasidone, l'ASC_{0-dernière} de la lurasidone était 1,5 fois plus élevée chez les sujets atteints d'insuffisance hépatique légère (classe A de Child-Pugh), 1,7 plus élevée chez les sujets atteints d'insuffisance hépatique modérée (classe B de Child-Pugh) et 3 fois plus élevée chez les sujets atteints d'insuffisance hépatique grave (classe C de Child-Pugh) comparativement aux valeurs notées chez les sujets en bonne santé appariés. La C_{max} moyenne était 1,3, 1,2 et 1,3 fois plus élevée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère, modérée ou grave, respectivement, comparativement aux valeurs notées chez les sujets en bonne santé appariés.

Insuffisance rénale

Un ajustement de la dose est recommandé chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée ou grave. La dose de départ recommandée est de 20 mg. Les patients doivent être traités par la dose efficace la plus faible qui procure une réponse clinique et une tolérabilité optimales; cette dose efficace devrait être de 20 à 40 mg une fois par jour chez la plupart des patients atteints d'insuffisance rénale modérée ou grave (Cl_{cr} ≥10 mL/min à <50 mL/min). La dose ne doit pas dépasser 80 mg/jour chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée ou grave.

Après l'administration d'une seule dose de 40 mg de Chlorhydrate de Lurasidone à des patients atteints d'insuffisance rénale légère, modérée ou grave, la C_{max} moyenne a augmenté de 40 %, de 92 % et de 54 %, respectivement, et l'ASC_(0-∞) moyenne a augmenté de 53 %, de 91 % et a doublé, respectivement, comparativement aux valeurs notées chez les sujets en bonne santé appariés.

Usage du tabac

Selon les études *in vitro* utilisant des enzymes hépatiques humaines, le Chlorhydrate de Lurasidone n'est pas un substrat du CYP1A2; il est donc peu probable que le tabagisme ait un effet sur la pharmacocinétique du Chlorhydrate de Lurasidone.

CONSERVATION ET STABILITÉ

Conserver les comprimés NRA-LURASIDONE (chlorhydrate de lurasidone) à une température de 15 à 30 °C.

INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Aucune.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Les comprimés pelliculés NRA-LURASIDONE sont fournis comme suit :

Comprimé de 20 mg : Les comprimés NRA-LURASIDONE de 20 mg sont des comprimés pelliculés blancs à blanc cassé, de forme ronde, biconvexes, portant l'inscription « 515 » d'un côté et « L » de l'autre. Ils sont fournis dans des bouteilles en polyéthylène de haute densité (PEHD) de 30 et 1000 et dans des cartons à dose unitaire de 100 comprimés (10 plaquettes alvéolées, 10 comprimés par plaquette),

Comprimé de 40 mg : Les comprimés NRA-LURASIDONE de 40 mg sont des comprimés pelliculés blancs à blanc cassé, de forme ronde, biconvexes, portant l'inscription « 516 » d'un côté et « L » de l'autre. Ils sont fournis dans des bouteilles en polyéthylène de haute densité (PEHD) de 30 et 1000 et dans des cartons à dose unitaire de 100 comprimés (10 plaquettes alvéolées, 10 comprimés par plaquette).

Comprimé de 60 mg : Les comprimés NRA-LURASIDONE de 60 mg sont des comprimés pelliculés blancs à blanc cassé, en forme de capsule, biconvexes, portant l'inscription « L 551 » d'un côté et lisse de l'autre côté. Ils sont fournis dans des bouteilles en polyéthylène de haute densité (PEHD) de 30 et 1000 et dans des cartons à dose unitaire de 100 comprimés (10 plaquettes alvéolées, 10 comprimés par plaquette).

Comprimé de 80 mg : Les comprimés NRA-LURASIDONE de 80 mg sont des comprimés pelliculés vert pâle, de forme ovale, biconvexes, portant l'inscription « L 517 » d'un côté et lisse de l'autre côté. Ils sont fournis dans des bouteilles en polyéthylène de haute densité (PEHD) de 30 et 1000 et dans des cartons à dose unitaire de 100 comprimés (10 plaquettes alvéolées, 10 comprimés par plaquette).

Comprimé de 120 mg : Les comprimés NRA-LURASIDONE de 120 mg sont des comprimés pelliculés blancs à blanc cassé, de forme ovale, biconvexes, portant l'inscription « L 518 » d'un côté et lisse de l'autre côté. Ils sont fournis dans des bouteilles en polyéthylène de haute densité (PEHD) de 30 et 1000 et dans des cartons à dose unitaire de 100 comprimés (10 plaquettes alvéolées, 10 comprimés par plaquette).

Composition :

Les comprimés NRA-LURASIDONE contiennent les ingrédients non médicinaux suivants : mannitol, amidon de maïs, croscarmellose sodique, hypromellose et stéarate de magnésium. Les comprimés sont pelliculés avec un matériau de revêtement contenant de l'hypromellose, du dioxyde de titane et du polyéthylène glycol 8000. De plus, le comprimé de 80 mg contient de l'oxyde de fer jaune et du Laque d'Aluminium FD&C Bleu N° 2.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

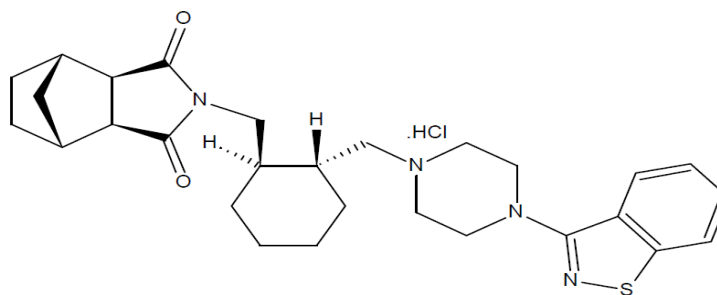
Substance médicamenteuse

Dénomination commune : chlorhydrate de lurasidone

Nom chimique : chlorhydrate de (3*aR*,4*S*,7*R*,7*aS*)-2-{(1*R*,2*R*)-2-[4-(1,2-benzisothiazol-3-yl)pipérazin-1-yl]méthyl]cyclohexyl]méthyl} hexahydro-4,7-méthano-2*H*- isoindole-1,3-dione

Formule moléculaire et masse moléculaire : $C_{28}H_{36}N_4O_2S \cdot HCl$
M.M : 529,14 g/mol

Formule développée :



Propriétés physicochimiques : Poudre blanche à blanc crème

Elle est très légèrement soluble à insoluble dans l'eau et peu soluble dans le méthanol. Pratiquement insoluble dans le toluène.

ESSAIS CLINIQUES

Étude comparative de biodisponibilité

Une étude de bioéquivalence orale à double insu, randomisée, croisée et bidirectionnelle, à dose unique, a comparé les comprimés d'NRA-LURASIDONE (chlorhydrate de lurasidone) à 40 mg (Nora Pharma Inc.) aux comprimés de ^{Pr}LATUDA[®] (Chlorhydrate de Lurasidone) à 40 mg (Sunovion Pharmaceuticals Canada Inc.). Les produits de l'étude ont été administrés en doses uniques de 1 x 40 mg à 35 sujets mâles adultes en bonne santé dans des conditions d'alimentation.

Table 36 : Tableau récapitulatif des données de comparaison de la biodisponibilité

Lurasidone (1 x 40 mg Chlorhydrate de Lurasidone)				
À partir de données mesurées				
Moyenne géométrique				
Moyenne arithmétique (CV %)				
Paramètre	Test*	Référence [†]	% Ratio des moyennes géométriques	Intervalle de confiance à 90%
ASC _{0-72h} (ng.h/mL)	292,66 322,26 (47,82)	279,46 313,68 (52,21)	104,7	(98,5 – 111,3)
C _{max} (ng/mL)	67,21 71,78 (39,37)	62,88 69,48 (47,38)	106,9	(97,8 – 116,8)
T _{max} [§] (h)	3,33 (0,75 – 5,00)	3,67 (0,75 – 5,50)		

* Comprimés de Chlorhydrate de Lurasidone 40 mg (Nora Pharma Inc.)

[†] Comprimés ^{Pr}Latuda[®] (Chlorhydrate de Lurasidone) 40 mg (Sunovion Pharmaceuticals Canada Inc.) ont été achetés au Canada

[§] Exprimé sous forme de médiane (plage) seulement

En raison de la longue demi-vie terminale de la lurasidone, la constante d'élimination terminale, K_{el}, n'a pas pu être estimée de manière fiable dans cette étude. Par conséquent, les paramètres dérivés de K_{el} tels que T_{1/2} et AUC_∞ ne sont pas fournis dans le tableau récapitulatif.

Schizophrénie

Adultes

Données démographiques et plan des études

L'efficacité du Chlorhydrate de Lurasidone dans le traitement de la schizophrénie a été évaluée dans le cadre de cinq études de courte durée (6 semaines) contrôlées par placebo auprès de patients adultes (âge moyen de 38,4 ans, intervalle de 18 à 72 ans) répondant aux critères de schizophrénie du DSM-IV. Deux de ces études comprenaient un volet avec témoin actif (olanzapine ou quétiapine XR) afin d'évaluer la sensibilité de l'étude : la méthodologie des études ne permettait pas de comparer le Chlorhydrate de Lurasidone aux agents comparateurs actifs. Dans quatre des cinq études de courte durée, le médicament à l'étude a été administré une fois par jour le matin au repas ou dans les 30 minutes suivant l'ingestion d'aliments, même si la prise de la dose en soirée était permise après approbation médicale. Lors de la cinquième étude comparant le Chlorhydrate de Lurasidone aux doses de 80 mg et de 160 mg et la quétiapine XR à une dose de 600 mg, au placebo, le médicament à l'étude était administré une fois par jour le soir au repas ou dans les 30 minutes suivant l'ingestion d'aliments, et les évaluations de l'efficacité et de l'innocuité étaient réalisées le lendemain matin.

Lors de deux études additionnelles de courte durée (6 semaines) contrôlées par placebo, ni le Chlorhydrate de Lurasidone (à 20 mg, à 40 mg ou à 80 mg) ni les agents comparateurs actifs (halopéridol à 10 mg/jour ou rispéridone à 4 mg/jour) ne se sont révélés supérieurs au placebo sur le plan du principal critère d'évaluation de l'efficacité. À la lumière de ces résultats, on a jugé que les études avaient échoué.

Plusieurs instruments ont servi à évaluer les signes et les symptômes psychiatriques dans le cadre de ces études:

1. L'échelle PANSS (*Positive and Negative Syndrome Scale*) est une échelle à éléments multiples axée sur la psychopathologie générale, utilisée pour évaluer les effets des pharmacothérapies sur la schizophrénie. Les scores totaux à l'échelle PANSS peuvent varier de 30 à 210.
2. L'échelle BPRSd (*Brief Psychiatric Rating Scale derived*), dérivée de l'échelle PANSS, est une échelle à éléments multiples axée principalement sur les symptômes positifs de la schizophrénie, alors que l'échelle PANSS inclut une gamme plus étendue de symptômes positifs, négatifs et autres associés à la schizophrénie. Les scores à l'échelle BPRSd peuvent varier de 18 à 126.
3. L'échelle CGI-S (*Clinical Global Impression severity scale*) est une grille validée remplie par le médecin servant à déterminer l'état actuel de la maladie d'un patient sur une échelle de 1 à 7 points.

Le critère d'évaluation associé à chaque instrument est la variation du score total entre le début de l'étude et la fin de la 6^e semaine. Ces variations sont ensuite comparées aux variations obtenues avec le placebo chez les groupes recevant le médicament et les groupes témoins.

Résultats des études

Voici les résultats des études positives :

1. Lors d'une étude de 6 semaines contrôlée par placebo (n = 145) analysant deux doses fixes de Chlorhydrate de Lurasidone (40 ou 120 mg/jour), le Chlorhydrate de Lurasidone à ces deux doses s'est révélé supérieur au placebo, à la fin de l'étude, sur le plan du score total obtenu aux échelles BPRSd et du score à l'échelle CGI-S.
2. Lors d'une étude de 6 semaines contrôlée par placebo (n = 180) analysant une dose fixe de Chlorhydrate de Lurasidone (80 mg/jour), le Chlorhydrate de Lurasidone s'est révélé supérieur au placebo, à la fin de l'étude, sur le plan du score total obtenu à l'échelle BPRSd et du score à l'échelle CGI-S.
3. Lors d'une étude de 6 semaines contrôlée par placebo et témoin actif (n = 473) analysant deux doses fixes de Chlorhydrate de Lurasidone (40 ou 120 mg/jour) et un témoin actif (olanzapine) afin d'évaluer la sensibilité de l'étude, le Chlorhydrate de Lurasidone aux deux doses et le témoin actif se sont révélés supérieurs au placebo, à la fin de l'étude, sur le plan du score total à l'échelle PANSS et du score à l'échelle CGI-S.
4. Lors d'une étude de 6 semaines contrôlée par placebo (n = 489) analysant trois doses fixes de Chlorhydrate de Lurasidone (40, 80 ou 120 mg/jour), seul le Chlorhydrate de Lurasidone à la dose de 80 mg/jour s'est révélé supérieur au placebo, à la fin de l'étude, sur le plan du score total à l'échelle PANSS et du score à l'échelle CGI-S.
5. Lors d'une étude de 6 semaines contrôlée par placebo et témoin actif (n = 482) analysant deux doses fixes de Chlorhydrate de Lurasidone (80 ou 160 mg/jour) et un témoin actif (quétiapine XR) afin d'évaluer la sensibilité de l'étude, le Chlorhydrate de Lurasidone aux deux doses et le témoin actif se sont révélés supérieurs au placebo, à la fin de l'étude, sur le plan du score total à l'échelle PANSS et du score à l'échelle CGI-S.

Adolescents

L'efficacité du Chlorhydrate de Lurasidone dans le traitement de la schizophrénie chez les patients adolescents (de 13 à 17 ans) a été évaluée dans le cadre d'une étude de 6 semaines contrôlée par placebo menée auprès de patients (n = 326) répondant aux critères de schizophrénie du DSM-IV. La majorité des patients (72 %) qui participaient à l'étude étaient âgés de 15 à 17 ans.

Les patients ont été répartis de façon aléatoire pour recevoir un placebo ou une dose fixe de Chlorhydrate de Lurasidone (40 mg ou 80 mg). Le principal critère d'évaluation de l'efficacité était la variation du score total à l'échelle PANSS (Positive and Negative Syndrome Scale) à la semaine 6.

Les doses de 40 mg et de 80 mg de lurasidone se sont révélées supérieures au placebo selon le score total à l'échelle PANSS après 6 semaines de traitement à double insu (Table 37). La dose de 80 mg ne s'est pas révélée plus efficace que la dose de 40 mg.

Tableau 37 : Résultats relatifs au critère principal d'évaluation de l'efficacité dans le cadre de l'étude sur la schizophrénie chez les adolescents (score total à l'échelle PANSS)

Groupe de traitement	Principale mesure de l'efficacité : échelle PANSS		
	Score moyen au début de l'étude (ÉT)	Variation moyenne par rapport au début de l'étude selon la méthode des MC (ET)	Différence après soustraction du placebo ^a (IC à 95 %)
Lurasidone HCl (40 mg/jour)*	94,5 (10,97)	-18,6 (1,59)	-8,0 (-12,4, -3,7)
Lurasidone HCl (80 mg/jour)*	94,0 (11,12)	-18,3 (1,60)	-7,7 (-12,1, -3,4)
Placebo	92,8 (11,08)	-10,5 (1,59)	

ÉT : écart-type; ET : erreur type; moyenne des MC : moyenne des moindres carrés; IC : intervalle de confiance, non ajusté pour les comparaisons multiples.

^a Différence (médicament moins placebo) de la variation moyenne par rapport au début de l'étude selon la méthode des moindres carrés.

* Doses présentant une supériorité statistiquement significative par rapport au placebo.

Dépression bipolaire

Adultes

Données démographiques et plan des études

Monothérapie

L'efficacité du Chlorhydrate de Lurasidone, en monothérapie, a été évaluée dans le cadre d'une étude de 6 semaines, à répartition aléatoire, à double insu et contrôlée par placebo, menée auprès de patients adultes (âge moyen de 41,5 ans, plage de 18 à 74 ans) répondant aux critères du DSM-IV-TR définissant les épisodes dépressifs associés au trouble bipolaire de type I, avec ou sans cycles rapides, sans caractéristiques psychotiques (n = 485). Les patients ont été répartis aléatoirement pour recevoir Chlorhydrate de Lurasidone à des doses variant de 20 à 60 mg/jour, Chlorhydrate de Lurasidone à des doses variant de 80 à 120 mg/jour ou le placebo. Des évaluations du principal critère d'efficacité et des critères secondaires clés ont été réalisées au début de l'étude et de la 1^{re} jusqu'à la 6^e semaine.

Le principal instrument de mesure utilisé pour évaluer les symptômes dépressifs dans le cadre de cette étude était l'échelle MADRS (*Montgomery-Asberg Depression Rating Scale*), une grille d'évaluation en 10 points remplie par le médecin avec des scores pouvant varier de 0 (sans caractéristique dépressive) à 60 (score maximum). Le principal critère d'évaluation était la variation du score MADRS entre la valeur initiale et la valeur mesurée à la 6^e semaine. L'instrument secondaire clé utilisé était l'échelle CGI-BP-S (*Clinical Global Impression- Bipolar-Severity of Illness scale*), une grille d'évaluation en 7 points remplie par le médecin servant à déterminer l'état actuel de la maladie du patient, où un score plus élevé est associé à une maladie plus grave.

Traitement d'appoint

L'efficacité du Chlorhydrate de Lurasidone, en traitement d'appoint avec le lithium ou le valproate, a été évaluée dans le cadre de deux études (n = 340 et 342) de 6 semaines, à répartition aléatoire, à double insu, contrôlées par placebo, menées auprès de patients adultes (âge moyen de 42,6 ans, plage de 18 à 74 ans) répondant aux critères du DSM-IV-TR définissant les épisodes dépressifs associés au trouble bipolaire de type I, avec ou sans cycles rapides, sans caractéristiques psychotiques.

Les patients qui présentaient toujours des symptômes pendant un traitement par le lithium ou le valproate ont été répartis aléatoirement pour recevoir Chlorhydrate de Lurasidone à des doses variant de 20 à 120 mg/jour ou un placebo. Des évaluations du principal critère d'efficacité et des critères secondaires clés ont été réalisées au début de l'étude et de la 1^{re} jusqu'à la 6^e semaine.

Le principal instrument de mesure utilisé pour évaluer les symptômes dépressifs dans le cadre de ces études était l'échelle MADRS (Montgomery-Asberg Depression Rating Scale). Le principal critère d'évaluation était la variation du score MADRS entre la valeur initiale et la valeur mesurée à la 6^e semaine. L'instrument secondaire clé utilisé était l'échelle CGI-BP-S.

Résultats des études

Monothérapie

Le Chlorhydrate de Lurasidone s'est révélé supérieur au placebo sur le plan de la réduction des scores obtenus aux échelles MADRS et CGI-BP-S à la 6^e semaine. Dans le groupe recevant les doses élevées (de 80 à 120 mg), on n'a pas observé d'amélioration sur le plan de l'efficacité en moyenne par rapport au groupe recevant les faibles doses (de 20 à 60 mg). Des différences de traitement significatives sur le plan des scores aux échelles MADRS et CGI-BP-S ont été observées à la 2^e semaine chez les patients recevant Chlorhydrate de Lurasidone à des doses de 20 à 60 mg; ces différences se sont maintenues pendant le reste de l'étude. La proportion de patients présentant une amélioration ≥ 50 % du score à l'échelle MADRS était significativement plus élevée ($p < 0,001$) dans les deux groupes recevant Chlorhydrate de Lurasidone à des doses variables (53 % chez les patients recevant Chlorhydrate de Lurasidone à des doses variant de 20 à 60 mg; 51 % chez ceux recevant Chlorhydrate de Lurasidone à des doses variant de 80 à 120 mg) par rapport aux patients recevant le placebo (30 %). Dans les deux groupes, le Chlorhydrate de Lurasidone a été associé à une amélioration significativement supérieure à celle observée dans le groupe sous placebo pour 7 des 10 points de l'échelle MADRS ($p < 0,05$). Les critères d'évaluation secondaires étayaient également la supériorité du Chlorhydrate de Lurasidone par rapport au placebo.

Traitement d'appoint

Dans le cadre d'une étude, le Chlorhydrate de Lurasidone administré en traitement d'appoint avec le lithium ou le valproate s'est révélé supérieur au placebo sur le plan de la réduction des scores obtenus aux échelles MADRS et CGI-BP-S à la 6^e semaine. Des différences de traitement significatives sur le plan des scores aux échelles MADRS et CGI-BP-S ont été observées à la 3^e semaine et à la 2^e semaine, respectivement, chez les patients recevant Chlorhydrate de Lurasidone en association avec le lithium ou le valproate; ces différences se sont maintenues pendant le reste de l'étude. La proportion de patients présentant une amélioration ≥ 50 % du score à l'échelle MADRS a été significativement plus élevée ($p = 0,008$) dans le groupe recevant Chlorhydrate de Lurasidone avec le lithium ou le valproate (57 %) par rapport au placebo (42 %). Le Chlorhydrate de

Lurasidone a été associé à une amélioration significativement supérieure à celle observée dans le groupe sous placebo pour 6 des 10 points de l'échelle MADRS ($p < 0,05$). Les critères d'évaluation secondaires étaient également la supériorité du Chlorhydrate de Lurasidone par rapport au placebo.

Dans une deuxième étude, aucune différence statistiquement significative n'a été démontrée au chapitre du principal critère d'évaluation (échelle MADRS) entre le Chlorhydrate de Lurasidone et le placebo à la 6^e semaine.

Enfants et adolescents

L'efficacité du Chlorhydrate de Lurasidone a été évaluée dans le cadre d'une étude multicentrique de 6 semaines, à répartition aléatoire, à double insu et contrôlée par placebo, menée auprès d'enfants et d'adolescents (de 10 à 17 ans) répondant aux critères du DSM-V définissant les épisodes de dépression majeure associés au trouble bipolaire de type I, avec ou sans cycles rapides, sans caractéristiques psychotiques (n = 343). La majorité (78 %) des patients étaient âgés de 13 ans ou plus. Les patients ont été répartis aléatoirement pour recevoir Chlorhydrate de Lurasidone à des doses variant de 20 à 80 mg/jour ou le placebo.

Le principal instrument de mesure utilisé pour évaluer les symptômes dépressifs dans le cadre de cette étude était le score total à l'échelle CDRSR (Children's Depression Rating Scale, Revised). Le principal critère d'évaluation était la variation du score CDRSR entre la valeur initiale et la valeur mesurée à la 6^e semaine.

Le Chlorhydrate de Lurasidone s'est révélé supérieur au placebo sur le plan de la réduction du score total à l'échelle CDRSR à la 6^e semaine. Les résultats relatifs au critère principal d'évaluation de l'efficacité sont présentés au Tableau 38

Tableau 38 : Résultats relatifs au critère principal d'évaluation de l'efficacité dans le cadre de l'étude sur les épisodes dépressifs associés au trouble bipolaire de type I chez les enfants et les adolescents (score total à l'échelle CDRSR)

Groupe de traitement	Principale mesure de l'efficacité : échelle CDRSR		
	Score moyen au début de l'étude (ÉT)	Variation moyenne par rapport au début de l'étude selon la méthode des MC (ET)	Différence après soustraction du placebo ^a (IC à 95 %)
Lurasidone HCl (20 à 80 mg/jour)*	59,2 (8,24)	-21,0 (1,06)	-5,7 (-8,4, -3,0)
Placebo	58,6 (8,26)	-15,3 (1,08)	-----

ÉT : écart-type; ET : erreur type; moyenne des MC : moyenne des moindres carrés; IC : intervalle de confiance, non ajusté pour les comparaisons multiples.

^a Différence (médicament moins placebo) de la variation moyenne par rapport au début de l'étude selon la méthode des moindres carrés.

* Traitement significativement supérieur au placebo sur le plan statistique.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Pharmacodynamie non clinique

Liaison aux récepteurs

Des études *in vitro* sur la liaison aux récepteurs ont révélé que la lurasidone est un antagoniste ayant une forte affinité pour les récepteurs dopaminergiques D₂ (K_i = 0,994 nM), les récepteurs D_{2L} (K_i = 0,329 et 0,994 nM) et les récepteurs de la 5-hydroxytryptamine 5-HT_{2A} (récepteurs sérotoninergiques 5-HT) (K_i = 0,47 nM) et les récepteurs 5-HT₇ (K_i = 0,495 nM); elle est aussi un antagoniste ayant une affinité modérée pour les récepteurs α_{2C}-adrénergiques humains (K_i = 10,8 nM), un agoniste partiel des récepteurs sérotoninergiques 5-HT_{1A} (K_i = 6,38 nM) et un antagoniste des récepteurs α_{2A} adrénergiques (K_i = 40,7 nM). La lurasidone présente peu d'affinité, sinon aucune, pour les récepteurs histaminiques H₁ et muscariniques M₁ (CI₅₀ >1 000 nM).

Schizophrénie

Des études pharmacologiques ont permis de montrer que la lurasidone est efficace dans divers modèles animaux dans lesquels la schizophrénie était induite par la méthamphétamine ou la tryptamine, et de confirmer qu'elle exerce des effets bloquants puissants au niveau des récepteurs dopaminergiques D₂ et sérotoninergiques 5-HT₂.

Dépression bipolaire

Des études pharmacologiques ont permis de montrer que la lurasidone était efficace dans certains modèles animaux de dépression.

Effets sur le système nerveux central

La lurasidone, lorsqu'elle a été administrée par voie intraveineuse à des doses élevées, a ralenti l'électroencéphalogramme (ÉEG) spontané chez les lapins et a inhibé la réponse émétique chez des chiens traités par l'apomorphine après l'administration orale, mais n'a exercé aucun autre effet puissant sur le SNC (effet inhibiteur de l'action de l'acétylcholine, effet anti-hypoxique, effets sur le débit sanguin cérébral, action stimulant les convulsions et effet anti-adrénergique).

Au cours d'études *in vitro*, la lurasidone a exercé des effets anti-histamine et anti-noradrénaline légers, mais aucun effet anti-acétylcholine.

Effets sur l'appareil cardiovasculaire

En plus des études menées chez l'animal sur l'efficacité antipsychotique et le mode d'action, on a effectué une évaluation pharmacologique de l'innocuité de la lurasidone pour mieux déterminer ses effets sur divers organes et systèmes *in vitro* et *in vivo*. Les effets cardiovasculaires potentiels ont également été évalués lors d'études pharmacologiques et toxicologiques *in vitro* et *in vivo* portant sur l'innocuité. Dans les cellules HEK293 exprimant de façon stable le gène hERG, la lurasidone et ses métabolites, ID-14326 et ID-14283, ont entraîné une suppression dépendante de la concentration des courants hERG avec des CI₅₀ de 57 ng/mL, de 357 ng/mL et de 434 ng/mL, respectivement. On n'a observé aucun effet sur la durée du potentiel d'action des muscles papillaires de cobayes ni aucun effet inotrope/chronotrope dans l'oreillette de cobayes.

Des chiennes conscientes télémétrées (n = 4/traitement) ont reçu dans un excipient des doses orales uniques de lurasidone à 100 mg/kg, de lurasidone à 300 mg/kg ou de sotalol, selon une

méthodologie croisée en carré latin. La lurasidone à 100 mg/kg et à 300 mg/kg a entraîné des augmentations statistiquement significatives du rythme cardiaque. La lurasidone à 300 mg/kg a également causé un allongement statistiquement significatif de l'intervalle QTc. On a signalé des valeurs de C_{max} de 1,9 mcg/mL avec la lurasidone à 100 mg/kg et de 2,8 mcg/mL avec la lurasidone à 300 ng/mL. Lors d'une étude toxicologique de 39 semaines portant sur l'administration de doses orales répétées à des chiens, on a observé que la lurasidone entraînait un allongement de l'intervalle QTc chez un des 4 chiens mâles du groupe recevant la dose de 100 mg/kg et chez 2 des 4 chiens mâles du groupe recevant la dose de 200 mg/kg. L'effet de la lurasidone sur l'allongement de l'intervalle QT chez les chiens s'est manifesté à des taux plasmatiques de 12 à 20 fois supérieurs à la C_{max} plasmatique associée à la dose maximale évaluée dans le cadre d'études cliniques.

Pharmacocinétique au cours d'essais non cliniques

On a étudié les paramètres pharmacocinétiques (absorption, distribution, métabolisme et excrétion) de la lurasidone chez la souris, le rat, le chien, le lapin et le singe.

La lurasidone est rapidement absorbée et atteint une exposition systémique maximale 5,3 heures après son administration. Sa biodisponibilité absolue est faible, <12 %, chez toutes les espèces étudiées. L'administration de la lurasidone avec des aliments augmente du double au triple son degré d'absorption. La vitesse d'élimination du médicament variait de 17 à 61 mL/min/kg et son volume de distribution, de 2,4 à 20 L/kg. La demi-vie d'élimination terminale varie également de 1,6 à 27 heures.

La lurasidone se lie fortement (>99 %) aux protéines sériques, y compris l'albumine sérique et l' α -glycoprotéine humaines. La distribution dans les globules rouges est modérée avec des rapports sang:plasma variant de 0,57 à 0,80. La distribution de la lurasidone se fait dans la plupart des tissus, notamment dans le cerveau et le fœtus.

La lurasidone est fortement métabolisée par les voies suivantes : *N*-désalkylation oxydative, hydroxylation du cycle du norbornane ou du cycle du cyclohexane, *S*-oxydation, clivage réducteur du cycle de l'isothiazole suivi d'une *S*-méthylation, et également par une combinaison d'au moins deux de ces voies. Bien que de nombreux métabolites aient été décelés dans le sérum humain, tous les principaux métabolites ont été détectés chez au moins une des espèces animales lors d'essais non cliniques; par ailleurs, on n'a reconnu aucun métabolite humain spécifique.

Le principal isoenzyme du cytochrome P450 (CYP) qui agit comme métaboliseur chez l'humain est le CYP3A4. Les isoenzymes métaboliseurs spécifiques chez les espèces étudiées lors d'essais non cliniques n'ont pas été identifiés. Des études *in vitro* réalisées sur des préparations de tissus humains laissent supposer qu'à des concentrations pertinentes sur le plan clinique, la lurasidone n'a pas d'effet inhibiteur ni inducteur sur l'activité enzymatique du CYP. La possibilité d'interactions médicamenteuses cliniques à base de protéines semble être minime étant donné qu'on n'observe pas de déplacement *in vitro* de la lurasidone ni des médicaments incubés en concomitance depuis les protéines sériques. La lurasidone est un substrat de la P-glycoprotéine (P-gp) et de BCRP *in vitro* et un inhibiteur de la P-gp, de BCRP et d'OCT1 *in vitro*.

Après l'administration de la lurasidone marquée au ^{14}C , la plus grande partie de la radioactivité a été excrétée dans les fèces sous la forme du composé mère. De 12 à 48 % environ de la dose administrée par voie orale a été absorbée. Le composé mère sous forme inchangée n'est détecté

qu'à des taux infimes dans la bile et l'urine, indiquant ainsi que la substance absorbée subit un métabolisme important. La lurasidone est excrétée dans le lait des rates, principalement sous forme inchangée, à des concentrations supérieures à celles présentes dans le sérum.

TOXICOLOGIE

Toxicité liée à une dose unique

Lors d'études portant sur l'administration d'une dose unique réalisées chez des rats et des singes, aucun animal de l'une ou l'autre espèce n'est mort après avoir reçu la dose la plus élevée de 2000 mg/kg. L'organe cible d'une toxicité aiguë est le SNC. Les signes cliniques chez les rats comprenaient une diminution de l'activité spontanée, la ptose et une diminution du poids corporel et (ou) un gain de poids à une dose ≥ 1000 mg/kg et une démarche ataxique à une dose de 2000 mg/kg. Chez les singes, les signes cliniques liés au traitement incluaient les suivants: une diminution de l'activité spontanée dans tous les groupes traités (doses de 10 à 2000 mg/kg), des tremblements et une diminution de l'activité spontanée associée à des symptômes extrapyramidaux tels qu'une posture anormale persistante et des mouvements lents à une dose de 50 mg/kg ou plus, les paupières fermées à une dose de 250 mg/kg et la myose, les paupières fermées et des vomissements à une dose de 2000 mg/kg. On a observé une diminution de la consommation d'aliments à une dose de 250 mg/kg ou plus.

Les concentrations sériques de lurasidone et de prolactine ont été évaluées après l'administration à des rats d'une dose unique de lurasidone allant jusqu'à 1000 mg/kg. Les concentrations de prolactine sérique mesurées une heure (taux maximal) et deux heures après l'administration, à pratiquement toutes les doses de 10 mg/kg et plus, étaient significativement plus élevées (jusqu'à 44 fois les concentrations témoins) ou ont eu tendance à être plus élevées que les valeurs témoins, avec une faible dépendance à la dose, sinon aucune. Les hausses des concentrations sériques maximales et l'exposition totale de la lurasidone étaient dépendantes de la dose jusqu'à la dose de 500 mg/kg chez les rats mâles et jusqu'à la dose de 1000 mg/kg chez les femelles.

Toxicité liée à l'administration de doses répétées

Des études de toxicité par l'administration de doses répétées ont été effectuées chez la souris, le rat, le chien et le singe pendant une période de 2 à 52 semaines.

Les réponses toxiques à l'administration par voie orale de lurasidone se sont manifestées rapidement. Les principaux organes cibles des effets toxiques sont le SNC et le système endocrinien. Comme d'autres médicaments antipsychotiques qui se lient aux récepteurs dopaminergiques D₂, la lurasidone a entraîné une élévation des taux de prolactine sériques chez les souris, les rats, les chiens et les singes.

Les signes cliniques manifestes après l'administration de doses répétées comprenaient une diminution de l'activité spontanée et des effets extrapyramidaux chez les rats, les chiens et les singes. Les effets liés à la prolactine étaient comparables chez les rongeurs et les chiens sur le plan des variations histopathologiques dans les glandes mammaires. Des signes légers de développement des glandes mammaires (1 femelle) et de lactogénèse (1 femelle) ont été observés chez les singes. De plus, on a observé des changements prostatiques seulement chez les chiens, des changements vaginaux seulement chez les rongeurs, alors qu'on a constaté des modifications hypophysaires chez

les rongeurs et les singes. On a observé chez les rats une infiltration graisseuse de la moelle osseuse liée à la prolactine et une diminution de la densité osseuse, mais pas chez les souris. Des changements similaires ont été constatés chez quelques chiens ayant reçu une dose élevée qui souffraient d'émaciation, mais ces réactions ont été considérées comme des effets secondaires d'une sécrétion accrue de corticostéroïdes en réponse au stress engendré par leur état.

Dans le cadre d'études de toxicologie, les effets cardiaques n'ont pas été déterminés chez la souris et le rat et n'ont pas été notés chez le singe, peu importe la dose, mais un allongement de l'intervalle QT et (ou) une extrasystole ventriculaire (ESV) ont été observés lors des études de toxicologie chez le chien. On a observé des signes d'anémie chez les chiens lors de l'étude de 4 semaines, mais pas lors de l'étude de 39 semaines. À l'exception de certains effets sur les os, ces signes cliniques ont disparu à l'arrêt du traitement et sont considérés comme des effets pharmacologiques exagérés de ce médicament, généralement liés à l'hyperprolactinémie, ou aux effets sur le SNC et l'appareil cardiovasculaire, tous ces effets étant fréquemment observés lors de l'utilisation d'antipsychotiques antagonistes des récepteurs dopaminergiques D₂. Les schémas posologiques utilisés dans le cadre des diverses études sur l'administration de doses répétées consistaient à administrer le médicament une fois par jour par gavage oral à des souris, des rats et des chiens, et par gavage gastrique par voie nasale à des singes. Dans chaque cas, l'excipient était la méthylcellulose aqueuse à 0,5 %.

Étude chez la souris

Toutes les doses utilisées lors de l'étude de 3 mois chez la souris (de 25 à 500 mg/kg/jour) ont entraîné des effets indésirables, incluant principalement une diminution de l'activité spontanée, et des effets sur les organes sexuels des femelles qui ont été attribués aux taux de prolactine accrus. La dose sans effets indésirables observés est inférieure à 25 mg/kg/jour dans le cas de l'administration de doses répétées chez cette espèce; les marges d'innocuité correspondantes pour ces effets, par rapport à la dose maximale recommandée chez l'humain de 160 mg/jour, sont inférieures à 0,38 (pour les mâles) ou à 0,64 (pour les femelles) d'après des comparaisons basées sur les taux d'exposition sériques maximaux de la lurasidone, et sont inférieures à 0,37 (pour les mâles) ou à 0,60 (pour les femelles) basées sur les taux d'exposition sériques totaux de la lurasidone.

Études chez le rat

La dose sans effets indésirables observés pendant 90 jours chez les rats mâles et femelles est de 0,3 et de 0,1 mg/kg/jour, respectivement, selon les résultats combinés de deux études de 3 mois réalisées chez des rats Sprague-Dawley. Les marges d'innocuité, basées sur les concentrations sériques maximales, par rapport à la dose maximale recommandée chez l'humain, sont 0,005 et 0,001, respectivement. Selon les résultats de l'étude de 6 mois, la dose sans effets indésirables observés chez les rats de l'un ou l'autre sexe est de 0,03 mg/kg/jour. L'administration d'une dose équivalente ou supérieure à 1 mg/kg/jour pendant 6 mois a entraîné des changements des glandes mammaires chez les mâles et des concentrations élevées d'hémoglobine, ainsi que des taux de prolactine accrus. Les effets indésirables constatés chez les femelles à ces mêmes doses comprenaient des effets sur les organes sexuels et une incidence accrue d'infiltration graisseuse dans la moelle osseuse du fémur, un épaississement de la zone glomérulée de la surrénale et une diminution de la densité minérale osseuse totale du fémur. Les marges d'innocuité résultantes, basées sur les pics sériques, par rapport à la dose maximale recommandée chez l'humain, sont 0,0006 et 0,0003, chez les mâles et les femelles, respectivement.

Études chez le chien

Toutes les doses utilisées dans le cadre des deux études de 4 semaines et de 39 semaines portant sur l'administration de doses répétées, à des chiens Beagle, ont entraîné des effets indésirables attribuables aux taux accrus de prolactine. Dans les deux études, on utilisait la dose de 30 mg/kg/jour comme la dose la plus faible. Lors de l'étude de 4 semaines, une dose de 30 mg/kg/jour a entraîné des effets sur le thymus et les glandes mammaires. Lors de l'étude de 39 semaines, la même dose a également entraîné des effets sur le thymus chez les mâles, mais des effets plus graves sur les glandes mammaires, ainsi que des changements dans l'utérus et les ovaires des femelles et dans la prostate des mâles. Toutes les doses ont entraîné des effets sur le SNC (diminution de l'activité spontanée, tremblements, myose et somnolence). Une atrophie ou une involution thymique a été observée lors des deux études chez le chien, et des taux accrus de cholestérol total et de phospholipides, ainsi qu'un nombre accru de granulocytes éosinophiles cytoplasmiques dans l'épithélium vésiculaire, ont été observés à des doses de 30 mg/kg/jour ou plus lors de l'étude de 39 semaines. La dose sans effets indésirables observés est inférieure à 30 mg/kg/jour par suite de l'administration de doses répétées de lurasidone chez le chien, et les marges d'innocuité correspondantes pour ces effets, par rapport à la dose maximale recommandée chez l'humain de 160 mg/jour, sont inférieures à 3,4 (étude de 4 semaines) ou à 4,9 (étude de 39 semaines), selon les pics sériques animaux de la lurasidone, et inférieurs à 3,1 (étude de 4 semaines) ou à 11/9,2 (M/F, étude de 39 semaines), selon les taux d'exposition totaux.

Études chez le singe

On n'a observé aucun effet indésirable important lié à la prolactine chez les singes dans le cadre de deux études de 3 mois et de 1 an portant sur l'administration de doses répétées chez des macaques de Buffon. Les observations suivantes : diminution de l'activité spontanée, mouvements anormaux et posture anormale, ont été considérées comme des effets sur le SNC et n'ont pas été directement liées aux taux de prolactine. Le seul résultat mineur qui était probablement lié à la prolactine a été la présence d'une coloration pâle plus étendue des cellules dans l'hypophyse, qui a été observée lors de l'analyse histopathologique des deux sexes ayant reçu la dose de 50 mg/kg/jour lors de l'étude de 1 an. Les concentrations moyennes de prolactine sérique 4 heures après l'administration de la dose étaient plus élevées de façon proportionnelle à la dose chez tous les groupes traités dans le cadre des deux études.

Si l'on considère l'élévation des taux de prolactine comme un effet non indésirable, les effets sur le SNC observés à une dose de 10 mg/kg/jour (étude de 3 mois) et de 2 mg/kg/jour (étude de 1 an), permettent de fixer la dose sans effets indésirables observés, chez les singes, à près de 2 mg/kg/jour. Les marges d'innocuité (étude de 1 an) par rapport à la dose maximale recommandée chez l'humain étaient de 0,01 à 0,03 (selon les valeurs de la C_{max}) et de 0,02 à 0,03 (selon les valeurs de l'ASC).

Toxicité pour la reproduction et le développement

La lurasidone a été administrée par voie orale à des rates à des doses de 0,1, 1,5, 15 ou 150 mg/kg/jour pendant 15 jours consécutifs avant l'accouplement, pendant la période d'accouplement et jusqu'au 7^e jour de gestation. Des irrégularités du cycle œstral ont été observées aux doses de 1,5 mg/kg et plus; la dose sans effets indésirables observés de 0,1 mg/kg équivaut à environ 0,006 fois la dose maximale recommandée chez l'humain de 160 mg/jour, basée sur la surface corporelle. La fertilité a été réduite seulement à la dose la plus élevée; cet effet s'est révélé réversible après une période de 14 jours sans médicament. La dose sans effets indésirables observés pour la réduction de

la fertilité était de 15 mg/kg, ce qui correspond à 0,9 fois la dose maximale recommandée chez l'humain, basée sur la surface corporelle.

La fertilité n'a pas été modifiée chez les rats mâles traités par la lurasidone par voie orale pendant 64 jours consécutifs avant l'accouplement et pendant la période d'accouplement à des doses allant jusqu'à 150 mg/kg/jour (9 fois la dose maximale recommandée chez l'humain, basée sur la surface corporelle).

Aucun effet tératogène n'a été observé lors des études au cours desquelles des rates et des lapines gravides ont reçu la lurasidone pendant la période d'organogenèse à des doses allant jusqu'à 25 et 50 mg/kg/jour, respectivement. Ces doses ont produit des concentrations plasmatiques (ASC) équivalant à 3,7 et à 0,6 fois, chez les rates et les lapines, respectivement, la dose maximale recommandée chez l'humain, basée sur l'exposition totale.

Aucun effet indésirable sur le développement n'a été constaté lors d'une étude au cours de laquelle des rates gravides ont reçu la lurasidone pendant la période d'organogenèse et ont continué de la recevoir jusqu'au sevrage des petits, à des doses allant jusqu'à 10 mg/kg/jour; cette dose a produit des concentrations plasmatiques (ASC) correspondant à 1,3 fois celles observées chez les humains recevant la dose maximale recommandée chez l'humain.

Études sur de jeunes animaux

L'administration orale de lurasidone à des rats à des doses de 3, 30 et 150 (mâles) ou 300 (femelles) mg/kg/jour, correspondant à 0,7 à 22 fois (mâles) et à 0,6 à 63 fois (femelles) les concentrations plasmatiques (ASC) observées chez les enfants et les adolescents recevant la dose maximale recommandée chez l'humain de 80 mg/jour, du 21^e au 91^e jour après la naissance (la période correspondant à l'enfance, à l'adolescence et au début de l'âge adulte) a entraîné des retards de croissance et de développement chez les deux sexes aux doses de 30 mg/kg/jour et plus.

La dose sans effet indésirable observé pour la croissance et le développement physiques des rats était de 3 mg/kg/jour, correspondant à 0,7 fois (mâles) et 0,6 fois (femelles) la dose maximale recommandée chez l'humain, basée sur l'exposition totale. Les effets de la lurasidone comprenaient des réductions proportionnelles à la dose de la longueur des tibias, du contenu minéral osseux ainsi que du poids corporel et cérébral à des doses égales ou supérieures à 30 mg/kg/jour chez les deux sexes, de même qu'un retard dans l'atteinte de la maturité sexuelle chez les mâles à une dose de 150 mg/kg/jour et chez les femelles à des doses égales ou supérieures à 30 mg/kg/jour. Le retard dans l'atteinte de la maturité sexuelle chez les femelles a été associé à une baisse de la concentration d'œstradiol sérique et pourrait également avoir été exacerbé par un poids corporel moyen inférieur. La mortalité est survenue au début de la période suivant le sevrage à des doses de 30 mg/kg/jour (mâles seulement) et plus (mâles et femelles) au 22^e, 23^e ou 24^e jour après la naissance. Les expositions générales à la dose minimale avec effet observé pour ces observations (30 mg/kg/jour) chez les mâles et les femelles correspondaient à 11 fois et 14 fois, respectivement, la dose maximale recommandée chez l'humain, basée sur l'exposition totale.

La dose de chlorhydrate de lurasidone sans effet indésirable neurocomportemental observé était de 3 mg/kg/jour chez les mâles et inférieure à 3 mg/kg/jour chez les femelles. Une hyperactivité a été observée pendant la période suivant le traitement à des doses égales ou supérieures à 30 mg/kg/jour chez les mâles et à 3 mg/kg/jour chez les femelles (11 et 7 fois la dose maximale recommandée

chez l'humain, respectivement, basée sur l'exposition totale) et était toujours présente à la fin de la période suivant le traitement.

Les observations histopathologiques comprenaient une augmentation de la quantité de colloïde dans la thyroïde et une inflammation de la prostate chez les mâles à une dose de 150 mg/kg/jour (22 fois la dose maximale recommandée chez l'humain, basée sur l'exposition totale), ainsi qu'une hyperplasie des glandes mammaires, une mucification vaginale accrue et une augmentation du nombre de follicules atrésiques dans les ovaires chez les femelles à des doses aussi faibles que 3 mg/kg/jour (7 fois la dose maximale recommandée chez l'humain, basée sur l'exposition totale). Certaines de ces observations ont été attribuées à des augmentations transitoires de la concentration de prolactine sérique, lesquelles ont été notées chez les deux sexes à toutes les doses. Toutefois, on n'a observé aucun écart sur le plan des paramètres de la reproduction (fertilité, indices de conception, spermatogenèse, cycle œstral, durée de la gestation, parturition, nombre de petits mis bas) à toutes les doses.

La dose sans effet indésirable observé pour la progéniture des jeunes animaux traités était de 3 mg/kg/jour, à la lumière des poids de naissance inférieurs et des poids corporels/gains de poids corporel inférieurs notés pendant la période postnatale chez la progéniture des jeunes animaux ayant reçu 30 et 300 mg/kg/jour.

Carcinogénicité

On a mené des études de risque à vie de carcinogénicité chez des souris ICR et des rats Sprague-Dawley. La lurasidone a été administrée par voie orale à des doses de 30, 100, 300 ou 650 mg/kg/jour (la dose élevée de 1200 a été réduite chez les mâles) aux souris ICR et de 3, 12 ou 36 mg/kg/jour (la dose élevée de 50 a été réduite) aux rats Sprague-Dawley.

Lors de l'étude chez la souris, on a observé des incidences accrues de tumeurs malignes des glandes mammaires et d'adénomes hypophysaires chez les femelles, à toutes les doses; la dose la plus faible analysée a entraîné des taux plasmatiques (ASC) presque équivalents à ceux obtenus chez les humains recevant la dose maximale recommandée de 160 mg/jour. Aucune augmentation des tumeurs n'a été constatée chez les souris mâles recevant jusqu'à la dose la plus élevée analysée, laquelle a entraîné des taux plasmatiques (ASC) de 7 à 13 fois les taux observés chez les humains recevant la dose maximale recommandée.

Chez les rats, on a constaté des incidences accrues de carcinomes des glandes mammaires chez les femelles, aux deux doses élevées; la dose sans effets indésirables observés de 3 mg/kg a entraîné des taux plasmatiques (ASC) 0,4 fois les taux observés chez les humains recevant la dose maximale recommandée. Aucune augmentation des tumeurs n'a été constatée chez les rats mâles recevant jusqu'à la dose la plus élevée analysée, laquelle a entraîné des taux plasmatiques (ASC) 6 fois les taux observés chez les humains recevant la dose maximale recommandée.

Mutagenèse

Le potentiel de génotoxicité de la lurasidone a été étudié de façon adéquate dans divers systèmes de tests, notamment des épreuves *in vitro* dans des systèmes de cellules de bactéries et de mammifères (avec ou sans activation métabolique) et des épreuves *in vivo* des micronoyaux chez la souris. La lurasidone ne s'est pas révélée mutagène ni clastogène dans les conditions de ces épreuves bien contrôlées.

Pharmacodépendance

Les résultats des études sur la pharmacodépendance chez le rat et le singe n'ont pas indiqué que la lurasidone avait le potentiel d'induire une dépendance psychique et physique : la lurasidone n'a pas été auto-administrée par les singes entraînés à s'auto-administrer des barbituriques, n'a pas supprimé les signes de sevrage des barbituriques et n'a pas causé non plus de signes de sevrage après l'arrêt de l'administration de doses répétées.

Antigénicité

La lurasidone a provoqué des réactions allergiques retardées dans des conditions sensibilisantes extrêmes; en effet, le médicament a été administré par voie sous-cutanée à une dose 3 fois supérieure à la dose clinique proposée de 160 mg/jour, en association avec l'adjuvant complet de Freund. Toutefois, étant donné que la lurasidone n'a pas montré d'antigénicité lors des tests de réaction anaphylactique systémique évolutive, des tests de réaction anaphylactique cutanée passive, des tests de réaction par précipitation sur gel ou des tests intradermiques lorsqu'elle est administrée par voie orale, il est donc peu probable que la lurasidone présente une antigénicité lorsqu'elle est administrée par voie orale à des humains.

Phototoxicité

L'administration de lurasidone par voie orale à des rats, avant de les exposer à l'irradiation par des rayons ultraviolets A (UVA) à une dose de 10 J/cm², n'a produit aucune réaction cutanée notable ni augmentation de l'épaisseur de l'oreille. On a conclu que la lurasidone n'avait pas d'effet phototoxique sur la peau dans les conditions de la présente étude; il est donc peu probable que ce médicament ait des effets phototoxiques lorsqu'il est administré par voie orale à des humains.

RÉFÉRENCES

DelBello M *et al.* Efficacy and Safety of Lurasidone in Children and Adolescents with Bipolar I Depression: A Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2017;56(12):1015-1025.

Findling RL *et al.* Pharmacokinetics and Tolerability of Lurasidone in Children and Adolescents With Psychiatric Disorders. *Clin Ther* 2015;37(12):2788-2797.

Goldman R *et al.* Efficacy and Safety of Lurasidone in Adolescents with Schizophrenia: A 6-Week, Randomized Placebo-Controlled Study. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2017;27(6):516-525.

Loebel A *et al.* Efficacy and Safety of Lurasidone 80 mg/day and 160 mg/day in the Treatment of Schizophrenia: A Randomized, Double-Blind, Placebo- and Active-Controlled Trial. *Schizophrenia Research* 2013;145(1-3):101-109.

Loebel A *et al.* Lurasidone Monotherapy in the Treatment of Bipolar I Depression: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *Am J Psychiatry* 2014;171:160-168.

Loebel A *et al.* Lurasidone as Adjunctive Therapy with Lithium or Valproate for the Treatment of Bipolar I Depression: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *Am J Psychiatry* 2014;171:169-177.

Meltzer HY *et al.* Lurasidone in the Treatment of Schizophrenia: A Randomized, Double-Blind, Placebo- and Olanzapine-Controlled Study. *Am J Psychiatry* 2011;168:957-967.

Nasrallah HA *et al.* Lurasidone for the Treatment of Acutely Psychotic Patients with Schizophrenia: A 6-Week, Randomized, Placebo-Controlled Study. *Journal of Psychiatric Research* 2013;47:670-677.

Nakamura M *et al.* Lurasidone in the Treatment of Acute Schizophrenia: A Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *J Clin Psychiatry* 2009;70(6):829-836.

Osaga M *et al.* Lurasidone in the Treatment of Schizophrenia: A 6-Week, Placebo-Controlled Study. *Psychopharmacology* 2013;225:519-530.

Monographie de produit de ^{Pr}LATUDA[®] de Sunovion Pharmaceuticals Canada Inc.; 19 avril 2018, numéro de contr ô le 205325.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AU CONSOMMATEUR

P^rNRA-LURASIDONE

Comprimés de chlorhydrate de lurasidone

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie de la « monographie de produit », publiée par suite de l'autorisation de mise en marché de NRA-LURASIDONE au Canada et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents sur NRA-LURASIDONE. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Les raisons de prendre ce médicament :

NRA-LURASIDONE est utilisé dans le traitement des symptômes de schizophrénie chez les adultes et les adolescents (âgés de 15 à 17 ans).

La schizophrénie se caractérise par des symptômes tels que :

- entendre des voix, voir des choses qui n'existent pas ou en ressentir la présence
- des soupçons inhabituels, des croyances erronées
- un discours et un comportement incohérents et
- un retrait émotionnel.

Les personnes atteintes de cette maladie peuvent également se sentir déprimées, coupables, anxieuses ou tendues.

NRA-LURASIDONE est également utilisé dans le traitement des symptômes de dépression associés au trouble bipolaire chez les adultes et les adolescents (âgés de 13 à 17 ans), tels que :

- la tristesse
- la perte d'intérêt et de plaisir
- le manque d'énergie
- les modifications de l'appétit
- les troubles de sommeil et
- les difficultés de concentration.

Bien que NRA-LURASIDONE ne puisse guérir ces troubles, ce médicament peut vous aider à prendre en charge vos symptômes.

Il se peut que votre médecin vous ait prescrit NRA-LURASIDONE pour une autre raison.

Informez-vous auprès de votre médecin si vous avez des questions sur les raisons pour lesquelles NRA-LURASIDONE vous a été prescrit.

A Rappel : Ce médicament a été prescrit expressément pour vous. N'en donnez jamais à d'autres personnes.

Effets de ce médicament :

NRA-LURASIDONE est un agent qui appartient à un groupe de médicaments appelés « antipsychotiques atypiques ».

Les antipsychotiques agissent sur les substances chimiques (neurotransmetteurs) qui permettent aux cellules nerveuses de communiquer entre elles. La dopamine et la sérotonine, deux substances chimiques présentes dans le cerveau, sont parfois en déséquilibre chez les personnes atteintes de schizophrénie ou de dépression bipolaire. On ne sait pas précisément comment NRA-LURASIDONE agit, mais il semble aider à préserver l'équilibre de la dopamine et de la sérotonine dans le cerveau.

Circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament :

Ne prenez pas NRA-LURASIDONE si vous :

- êtes allergique à chlorhydrate de lurasidone ou à l'un de ses ingrédients
- prenez des médicaments qui exercent des effets significatifs sur la façon dont NRA-LURASIDONE est décomposé dans votre organisme :
 - un inhibiteur puissant du CYP3A4 (comme le kétoconazole)
 - un inducteur puissant du CYP3A4 (comme la rifampicine)

Ingrédient médicamenteux :

chlorhydrate de lurasidone

Ingrédients non médicinaux :

Les comprimés NRA-LURASIDONE contiennent les ingrédients non médicinaux suivants : mannitol, amidon de maïs, croscarmellose sodique, hypromellose et stéarate de magnésium. Les comprimés sont pelliculés avec un matériau de revêtement contenant de l'hypromellose, du dioxyde de titane et du polyéthylène glycol 8000.

De plus, le comprimé de 80 mg contient de l'oxyde de fer jaune et du Laque d'Aluminium FD&C Bleu N° 2.

Formes posologiques :

Comprimés à 20 mg, à 40 mg, à 60 mg, à 80 mg et à 120 mg

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Importantes mises en garde et précautions

Divers médicaments de la même classe que NRA-LURASIDONE ont été associés à une augmentation du taux de mortalité lorsqu'ils sont administrés à des patients âgés atteints de démence. NRA-LURASIDONE n'est pas approuvé chez les

AVANT de prendre NRA-LURASIDONE, informez votre médecin ou votre pharmacien si vous :

- prenez d'autres médicaments (vendus avec ou sans ordonnance)
- êtes enceinte, pensez l'être ou prévoyez le devenir
- allaitez ou prévoyez le faire
- êtes une personne âgée atteinte de démence (perte de mémoire et d'autres capacités mentales)
- faites des exercices physiques intenses ou travaillez dans un

- endroit ensoleillé ou chaud
- avez un taux élevé de sucre dans le sang ou des antécédents de diabète
- avez des antécédents de problèmes hépatiques ou rénaux
- présentez des mouvements musculaires involontaires et irréguliers, en particulier au niveau du visage ou de la langue
- présentez une tension artérielle élevée (hypertension) ou une accélération du rythme cardiaque et une chute de pression en vous levant
- présentez une baisse de la tension artérielle
- souffrez d'une maladie cardiaque ou avez des antécédents familiaux de maladie cardiaque, d'accident vasculaire cérébral ou de « mini-AVC »
- avez eu des troubles relatifs aux battements cardiaques (arythmies) ou prenez un médicament ayant des effets sur vos battements cardiaques
- avez des problèmes cardiaques, par exemple un « allongement de l'intervalle QT »
- présentez un risque de formation de caillots de sang, tel que :
 - antécédents familiaux de formation de caillots de sang
 - âge supérieur à 65 ans
 - tabagisme
 - embonpoint
 - chirurgie majeure récente (p. ex., mise en place d'une prothèse de la hanche ou du genou)
 - immobilité en raison d'un voyage par avion ou d'une autre raison
 - prise de contraceptifs oraux (« la pilule »)
- avez ou avez déjà eu un cancer du sein
- avez des tumeurs de l'hypophyse
- consommez de l'alcool ou des drogues
- avez déjà perdu connaissance ou avez eu une sensation de faiblesse ou des crises convulsives
- travaillez en présence de machines dangereuses ou conduisez un véhicule
- présentez ou avez déjà présenté une baisse du nombre de globules blancs

Autres mises en garde que vous devez connaître :

Effets sur les nouveau-nés : Dans certains cas, les nourrissons nés de mères qui ont pris NRA-LURASIDONE pendant qu'elles étaient enceintes présentent de graves problèmes de santé. Ces problèmes peuvent parfois s'atténuer spontanément. Soyez prêt à recourir immédiatement à une assistance médicale si votre nouveau-né présente :

- de la difficulté à respirer
- une somnolence excessive
- une raideur musculaire ou une hypotonie (réduction du tonus musculaire, comme une poupée de chiffon)
- de la difficulté à téter

Conduite d'un véhicule ou utilisation de machines : NRA-LURASIDONE peut entraîner de la somnolence. Ne conduisez pas de véhicule et n'utilisez pas de machines avant de connaître l'effet que NRA-LURASIDONE exerce sur vous.

Baisse de la tension artérielle : Pendant le traitement par NRA-LURASIDONE, certaines personnes peuvent s'évanouir ou éprouver une sensation de tête légère et des étourdissements, surtout lorsqu'elles se lèvent d'une position couchée ou assise. Ces symptômes sont plus susceptibles de se produire chez les patients âgés, en début de traitement ou après une augmentation de la dose. Ils disparaissent habituellement d'eux-mêmes; dans le cas contraire, il faut en informer le médecin.

Déshydratation et hyperthermie : Pendant le traitement par NRA-LURASIDONE, il est important de ne pas avoir trop chaud et de ne pas se déshydrater. Évitez les exercices intenses et les conditions de chaleur extrême.

Chutes : Des cas de somnolence, de baisse de la tension artérielle au moment de se lever d'une position assise ou couchée et de troubles de la vision ou de la parole ont été associés à l'utilisation d'antipsychotiques atypiques. Ces effets peuvent provoquer des chutes susceptibles de causer des fractures ou d'autres blessures. Certains médicaments et certaines maladies ou affections peuvent aggraver le risque de chute.

INTERACTIONS AVEC CE MÉDICAMENT

Mentionnez à vos médecins, dentistes et pharmaciens que vous prenez NRA-LURASIDONE.

Assurez-vous aussi de leur mentionner tout autre produit médicinal que vous prenez, qu'il s'agisse de médicaments, de vitamines, de minéraux, de suppléments naturels ou de produits de médecine douce.

Informez votre médecin si vous prévoyez commencer ou cesser la prise de l'un des médicaments suivants, car ils peuvent interagir avec NRA-LURASIDONE:

- les médicaments utilisés pour traiter les infections fongiques, comme le kétoconazole, l'itraconazole et le fluconazole
- les médicaments utilisés pour traiter l'infection par le VIH et le sida, comme le ritonavir
- les anticonvulsivants, comme le phénobarbital et la phénytoïne
- les médicaments utilisés pour abaisser la tension artérielle, comme le diltiazem et le vérapamil
- certains antibiotiques utilisés pour traiter les infections, comme la rifampicine et l'érythromycine
- les médicaments utilisés pour traiter les battements cardiaques irréguliers (antiarythmiques)
- les diurétiques (pilules favorisant l'élimination de l'eau)

Les effets de l'alcool peuvent être accentués pendant le traitement par NRA-LURASIDONE. Il est donc recommandé **de ne pas** prendre d'alcool pendant le traitement par NRA-LURASIDONE.

Le pamplemousse, le jus de pamplemousse ou les produits contenant des extraits de pamplemousse sont aussi à éviter pendant la prise de NRA-LURASIDONE.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Dose habituelle chez les adultes et les adolescents (de 15 à 17 ans) :

Schizophrénie :

Dose initiale habituelle : 40 mg une fois par jour. La dose maximale recommandée chez l'adolescent est de 80 mg.

Dose habituelle chez les adultes et les adolescents (de 13 à 17 ans) :

Dépression associée au trouble bipolaire :

Dose initiale habituelle : 20 mg une fois par jour, administré seul ou en association avec le lithium ou le valproate.

Prenez NRA-LURASIDONE exactement comme le médecin vous l'a prescrit, tous les jours à la même heure. Consultez votre médecin ou votre pharmacien en cas de doute. Votre médecin a établi la dose la plus appropriée en fonction de votre situation personnelle. Il peut augmenter ou diminuer la dose selon l'effet obtenu.

Prenez les comprimés de NRA-LURASIDONE avec des aliments (au moins 350 calories) et avalez-les entiers, avec de l'eau.

Si vous avez des problèmes hépatiques modérés, votre dose quotidienne de NRA-LURASIDONE ne doit pas excéder 80 mg. Si vous avez des problèmes hépatiques graves, votre dose quotidienne de NRA-LURASIDONE ne doit pas excéder 40 mg.

Si vous avez des problèmes rénaux modérés ou graves, votre dose quotidienne de NRA-LURASIDONE ne doit pas excéder 80 mg.

NRA-LURASIDONE ne doit pas être administré aux enfants de moins de 15 ans qui présentent des symptômes de schizophrénie.

NRA-LURASIDONE ne doit pas être administré aux enfants de moins de 13 ans pour traiter les symptômes de dépression associés au trouble bipolaire.

Dose oubliée :

Si vous avez oublié de prendre une dose de NRA-LURASIDONE depuis quelques heures seulement, prenez-la dès que possible. Si l'heure de votre prochaine dose est proche, sautez la dose oubliée et prenez la dose suivante à l'heure habituelle. **NE PRENEZ PAS DEUX DOSES DE NRA-LURASIDONE EN MÊME TEMPS POUR COMPENSER LA DOSE OUBLIÉE.**

Surdosage :

Si vous pensez que vous, ou une personne dont vous vous occupez, avez pris trop d'NRA-LURASIDONE, contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison régional, même en l'absence de symptômes. Prenez le paquet de médicaments avec vous.

EFFETS INDÉSIRABLES ET MESURES À PRENDRE

Comme tous les médicaments, NRA-LURASIDONE peut causer certains effets indésirables. Ils sont généralement légers et temporaires, mais certains, plus graves, peuvent nécessiter une intervention médicale.

Les effets indésirables les plus courants associés à NRA-LURASIDONE chez les adultes atteints de schizophrénie sont les suivants :

- somnolence
- sensation d'agitation (acathisie)
- mouvements anormaux, tremblements, raideur musculaire, ralentissement des mouvements
- nausées

Les effets indésirables les plus courants associés à NRA-LURASIDONE chez les adolescents (âgés de 15 à 17 ans) atteints de schizophrénie sont les suivants :

- somnolence
- nausées
- sensation d'agitation (acathisie)
- mouvements anormaux, tremblements, raideur musculaire, ralentissement des mouvements
- vomissements

Les effets indésirables les plus courants associés à NRA-LURASIDONE chez les adultes atteints d'une dépression associée au trouble bipolaire sont les suivants :

- sensation d'agitation (acathisie)
- mouvements anormaux, tremblements, raideur musculaire, ralentissement des mouvements.

Les effets indésirables les plus courants associés à NRA-LURASIDONE chez les adolescents (âgés de 13 à 17 ans) atteints d'une dépression associée au trouble bipolaire sont les suivants :

- nausées
- gain de poids
- incapacité à dormir (insomnie)
- somnolence

Les autres effets indésirables de NRA-LURASIDONE comprennent les suivants :

- Symptômes de réaction allergique incluant des éruptions cutanées, des démangeaisons, des rougeurs ou une inflammation de la bouche ou de la peau (voir

également **EFFETS SECONDAIRES GRAVES ET MESURES À PRENDRE**).

- Augmentation de la quantité de sucre (glucose) dans le sang (hyperglycémie). Les symptômes d'hyperglycémie comprennent : grande soif ou faim, besoin d'uriner plus souvent, sensation de faiblesse ou de fatigue, maux de cœur, sentiment de confusion, haleine fruitée.
- Baisse de la tension artérielle. Les symptômes d'une baisse de la tension artérielle comprennent : sensation de tête légère ou évanouissement en se levant trop rapidement d'une position assise ou couchée.

Les effets suivants, qui concernent les résultats des tests sanguins usuels, peuvent aussi survenir avec NRA-LURASIDONE:

- baisse du nombre de globules blancs
- augmentation de la quantité de prolactine dans le sang, ce qui peut :
 - chez les femmes, causer le gonflement des seins et la production inattendue de lait et aussi nuire à la régularité des règles;
 - chez les hommes, entraîner une diminution de la fonction sexuelle et une augmentation du volume des seins.

Si vous présentez des taux élevés de prolactine (mesurés par analyse sanguine) et un trouble appelé hypogonadisme, vous pouvez être exposé à un risque accru de fracture attribuable à l'ostéoporose, que vous soyez un homme ou une femme.

Votre médecin doit vérifier votre poids avant que vous ne commenciez le traitement par NRA-LURASIDONE, et tout au long de votre traitement.

Votre médecin doit réaliser des analyses de votre sang avant que vous ne commenciez le traitement par NRA-LURASIDONE afin de mesurer votre glycémie et votre nombre de leucocytes (les globules blancs qui luttent contre l'infection). Votre médecin devra continuer de faire analyser votre sang à intervalles réguliers pendant toute la durée de votre traitement.

Avertissez votre médecin si vous ressentez des symptômes qui vous inquiètent, même si vous croyez qu'ils ne sont pas associés au médicament ou s'ils ne figurent pas dans la liste précédente.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES ET MESURES À PRENDRE

Symptôme/effet		Parlez-en à votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez des soins médicaux d'urgence
		Cas graves seulement	Dans tous les cas	
Fréquent	Constipation ou aggravation de la constipation		√	
Peu fréquent	Mouvements involontaires, surtout du visage et de la langue (dyskinésie tardive)		√	
	Faiblesse ou engourdissement soudain du visage, des bras ou des jambes, troubles de la parole ou de la vision, même pendant une courte période			√
	Sensation de faiblesse, étourdissements, évanouissement ou modification des battements cardiaques (palpitations)		√	
	Difficulté à avaler		√	
Rare	Raideurs musculaires prononcées avec forte fièvre, battements du cœur rapides ou irréguliers, sueurs, confusion ou conscience amoindrie (syndrome malin des neuroleptiques)			√
	Crises convulsives (perte de conscience accompagnée de tremblements incontrôlables)			√

EFFETS INDÉSIRABLES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE

Symptôme/effet		Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et obtenez des soins médicaux d'urgence
		Cas graves seulement	Dans tous les cas	
	Symptômes de réaction allergique grave tels que gonflement de la bouche, du visage, des lèvres ou de la langue, ou même difficulté à respirer			√
	Caillots de sang : enflure, douleurs et rougeur au niveau d'un bras ou d'une jambe avec chaleur possible au toucher. Risque de douleurs soudaines à la poitrine, de difficulté à respirer et de palpitations cardiaques.		√	
	Urines très foncées (couleur de thé), sensibilité ou douleur musculaire (rhabdomyolyse)			√
	Érection prolongée (de plus de 4 heures) et douloureuse du pénis			√
Inconnue	Réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS) (réaction cutanée grave pouvant affecter plus d'un ou plusieurs organes): fièvre, éruption cutanée sévère, gonflement des ganglions lymphatiques, sensation de flulike, peau ou yeux jaunes, essoufflement, toux sèche, poitrine douleur ou inconfort, sensation de soif, uriner moins souvent, moins d'urine.			√

DÉCLARATION D'EFFETS INDÉSIRABLES SOUPÇONNÉS

Vous pouvez signaler tout effet secondaire soupçonné associé à l'utilisation de produits de santé à Santé Canada en:

- Visiter la page Web sur la déclaration des effets indésirables (<https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/medeffect-canada/adverse-reaction-reporting.html>) pour obtenir des informations sur la manière de signaler en ligne, par courrier ou par fax; ou
- Appelez sans frais au 1-866-234-2345.

REMARQUE: Contactez votre professionnel de la santé si vous avez besoin d'informations sur la façon de gérer vos effets secondaires. Le programme Canada Vigilance ne fournit aucun avis médical.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

Cette liste d'effets indésirables n'est pas exhaustive. Si vous ressentez des effets inattendus lors de la prise d'**NRA-LURASIDONE**, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.

COMMENT CONSERVER CE MÉDICAMENT

Conservez à la température ambiante (de 15 à 30 °C)

La date de péremption est indiquée sur l'emballage. Après cette date, n'utilisez plus ce médicament. Gardez hors de la portée et de la vue des enfants.

Si vous souhaitez plus d'informations sur **NRA-LURASIDONE** :

- Parlez avec votre professionnel de la santé.
- Pour la monographie complète du produit qui est préparée pour les professionnels de la santé et comprend ces Informations pour les Consommateurs, visitez le site internet de Santé Canada (<https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/drug-product-database.html>) ou appelez le 1-888-270-9874

Cette notice a été préparée par Nora Pharm Inc.

Dernière révision: 8 juillet 2024