

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
SICOBEN COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 80 mg**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL SICOBEN COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 20, 40 y 80 mg		
Documento:	IMED-942 V1.0	Fecha: Diciembre 2024

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

SICOBEN comprimidos recubiertos 20 mg

SICOBEN comprimidos recubiertos 40 mg

SICOBEN comprimidos recubiertos 80 mg

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto de 20 mg contiene:

Lurasidona clorhidrato 20 mg

Excipientes: De acuerdo con lo aprobado en el registro sanitario.

Cada comprimido recubierto de 40 mg contiene:

Lurasidona clorhidrato 40 mg

Excipientes: De acuerdo con lo aprobado en el registro sanitario.

Cada comprimido recubierto de 80 mg contiene:

Lurasidona clorhidrato 80 mg

Excipientes: De acuerdo con lo aprobado en el registro sanitario.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos recubiertos.

4. DATOS CLÍNICOS**4.1. Indicaciones terapéuticas****Esquizofrenia (DSM IV)****SICOBEN está indicado para el tratamiento de la esquizofrenia en adultos y adolescentes de 13 a 17 años de edad y mayores.****Episodios Depresivos Asociados con el Trastorno Bipolar (DSM IV) en adultos.****SICOBEN está indicado como:****- Monoterapia: para el tratamiento de pacientes adultos con episodios de depresión mayor asociada al trastorno bipolar I (depresión bipolar).****- Tratamiento adjunto al litio o valproato: para el tratamiento de pacientes adultos con episodios de depresión mayor asociada con el trastorno bipolar I (depresión bipolar).****4.2. Posología y forma de administración****Esquizofrenia**

- *Adultos:* La dosis inicial recomendada de SICOBEN es de 40 mg una vez al día. No es necesario ajustar la dosis inicial. SICOBEN ha demostrado ser eficaz en un rango posológico de 40 mg a 160 mg al día. La dosis máxima recomendada es de 160 mg/día.

- *Adolescentes:* La dosis inicial recomendada de SICOBEN es de 40 mg una vez al día. No es necesario ajustar la dosis inicial. SICOBEN ha demostrado ser eficaz en un rango posológico de 40 mg a 80 mg al día. La dosis máxima recomendada es de 80 mg/día.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
SICOBEN COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 80 mg****Episodios Depresivos Asociados con el Trastorno Bipolar I**

- *Adultos:* La dosis inicial recomendada de SICOBEN es de 20 mg administrada una vez al día como monoterapia o como tratamiento adjunto al litio o valproato. No es necesario ajustar la dosis inicial. SICOBEN ha demostrado ser eficaz en un rango posológico de 20 mg a 120 mg al día en monoterapia o como tratamiento adjunto al litio o valproato. La dosis máxima recomendada en monoterapia o como tratamiento adjunto al litio o valproato es de 120 mg/día. En un estudio en monoterapia el rango de dosis más alto (80-120 mg/día) no proporcionó una eficacia adicional, en promedio, en comparación con el rango de dosis más bajo (20 a 60 mg por día).

Instrucciones para la Administración

SICOBEN deberá tomarse con alimentos (de por lo menos 350 calorías). La administración con alimentos aumenta considerablemente la absorción de lurasidona. La administración con alimentos aumenta el AUC aproximadamente 2 veces y la C_{máx} aproximadamente 3 veces.

La eficacia de SICOBEN para el uso a largo plazo, es decir, durante más de 6 semanas, no se ha establecido en estudios controlados. Por lo tanto, el médico que decida utilizar SICOBEN durante períodos prolongados debe reevaluar periódicamente la utilidad a largo plazo del medicamento para el paciente individual.

Modificaciones Posológicas en Poblaciones Especiales*Disfunción Renal*

Se recomienda ajustar la dosis en pacientes con disfunción renal moderada (clearance de creatinina: 30 a <50 mL/min) y severa (clearance de creatinina <30 mL/min). La dosis inicial recomendada es de 20 mg/día. La dosis en estos pacientes no deberá exceder los 80 mg/día.

Disfunción Hepática

Se recomienda ajustar la dosis en pacientes con disfunción hepática moderada (Puntaje de Child-Pugh = 7 a 9) y severa (Puntaje de Child-Pugh = 10 a 15). La dosis inicial recomendada es de 20 mg/día. La dosis en los pacientes con disfunción hepática moderada no deberá exceder los 80 mg/día y en los pacientes con disfunción hepática severa no deberá exceder los 40 mg/día.

Modificaciones Posológicas por Interacciones Farmacológicas**Empleo concomitante con inhibidores de la CYP3A4**

SICOBEN no debe utilizarse concomitantemente con un inhibidor fuerte del CYP3A4 (por ejemplo, ketoconazol, claritromicina, ritonavir, voriconazol, mibefradil, etc.) (ver Contraindicaciones e Interacciones Farmacológicas). Si se está prescribiendo SICOBEN y se añade a la terapia un inhibidor moderado del CYP3A4 (por ejemplo, diltiazem, atazanavir, eritromicina, fluconazol, verapamilo, etc.), la dosis de SICOBEN deberá reducirse a la mitad del nivel de dosis original. Del mismo modo, si se prescribe un inhibidor moderado del CYP3A4 y se añade SICOBEN al tratamiento, la dosis inicial recomendada de SICOBEN es de 20 mg al día, y la dosis máxima recomendada es de 80 mg al día.

Empleo Concomitante con Inductores de la CYP3A4

SICOBEN no deberá coadministrarse con un inductor potente de la CYP3A4 (por ej., rifampicina, avasimibe, hierba de San Juan, fenitoína, carbamazepina, etc.) (ver Contraindicaciones e Interacciones Farmacológicas). Si se coadministra SICOBEN con un inductor moderado de la CYP3A4, podrá ser necesario aumentar la dosis de SICOBEN después del tratamiento crónico (7 días o más) con el inductor de CYP3A4.

El pomelo y el zumo de pomelo deben evitarse en pacientes que toman SICOBEN, ya que pueden inhibir el CYP3A4 y alterar las concentraciones de Lurasidona.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
SICOBEN COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 80 mg****4.3. Contraindicaciones**

- Hipersensibilidad conocida a Lurasidona clorhidrato o a cualquiera de los componentes de la formulación. Se han observado casos de angioedema con SICOBEN (ver Reacciones Adversas).
- Inhibidores potentes de la CYP3A4 (por ej., ketoconazol, claritromicina, ritonavir, voriconazol, mibefradil, etc.) (ver Interacciones Farmacológicas).
- Inductores potentes de la CYP3A4 (por ej., rifampicina, avasimibe, hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*), fenitoína, carbamazepina, etc.) (ver Interacciones Farmacológicas).

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo**• Aumento de la Mortalidad en Pacientes Ancianos con Psicosis Asociada a Demencia**

Los pacientes ancianos con psicosis asociada a demencia tratados con antipsicóticos presentan mayor riesgo de mortalidad. Los análisis de 17 estudios controlados con placebo, llevados a cabo, en su mayoría, en pacientes que tomaban antipsicóticos atípicos, revelaron un riesgo de mortalidad en los pacientes tratados con el fármaco de 1,6 a 1,7 veces el riesgo observado en los pacientes que recibieron placebo. Si bien las causas de mortalidad fueron diversas, la mayoría de las muertes parecieron ser de naturaleza cardiovascular (por ej., insuficiencia cardíaca, muerte súbita) o infecciosa (por ej. neumonía). SICOBEN no está aprobado para el tratamiento de pacientes con psicosis asociada a demencia.

• Reacciones Adversas Cerebrovasculares, Incluidos Accidentes Cerebrovasculares en Pacientes Ancianos con Psicosis Asociada a Demencia

En estudios llevados a cabo con Risperidona, Aripiprazol y Olanzapina vs. placebo en sujetos añosos con demencia, se observó una mayor incidencia de reacciones adversas cerebrovasculares (accidentes cerebrovasculares y ataques isquémicos transitorios), incluidos casos fatales, en comparación con los sujetos que recibieron placebo. SICOBEN no está aprobado para el tratamiento de pacientes con psicosis asociada a demencia.

• Síndrome Neuroléptico Maligno

Se ha informado de un complejo de síntomas potencialmente fatales denominado síndrome neuroléptico maligno (SNM) asociado con la administración de medicamentos antipsicóticos, incluido SICOBEN. Las manifestaciones clínicas del SNM son hipertermia, rigidez muscular, estado mental alterado y evidencia de inestabilidad autonómica (pulso o tensión arterial irregulares, taquicardia, diaforesis y disritmia cardíaca). Otros signos pueden incluir elevación de la creatina fosfocinasa, mioglobulinuria (rabdomiólisis) e insuficiencia renal aguda. Si se sospecha un SNM, se debe discontinuar inmediatamente SICOBEN y proveer un tratamiento sintomático intensivo y monitoreo del paciente.

• Discinesia Tardía

En los pacientes tratados con antipsicóticos puede presentarse un síndrome que consiste en movimientos discinéticos, involuntarios y potencialmente irreversibles conocido como discinesia tardía. Se cree que el riesgo de desarrollar discinesia tardía y la probabilidad de que se vuelva irreversible aumenta con la duración del tratamiento y con la dosis acumulada total de los medicamentos antipsicóticos administrados al paciente. Sin embargo, el síndrome puede desarrollarse, aunque con mucha menor frecuencia, después de períodos de tratamiento relativamente breves con dosis bajas o incluso puede surgir después de la interrupción del tratamiento.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
SICOBEN COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 80 mg**

No se conoce ningún tratamiento específico para los casos confirmados de discinesia tardía, aunque el síndrome puede remitir, parcial o totalmente, con la suspensión del tratamiento antipsicótico. Sin embargo, el tratamiento antipsicótico por sí mismo, puede suprimir (o parcialmente suprimir) los signos y síntomas del síndrome, lo que posiblemente contribuya a enmascarar el proceso subyacente. Se desconoce el efecto de la supresión sintomática sobre la evolución a largo plazo del síndrome. Dadas estas consideraciones, SICOBEN debe ser indicado de manera de minimizar el riesgo de aparición de discinesia tardía. En los pacientes que necesitan tratamiento crónico se debe buscar la dosis más baja y la duración más corta de tratamiento que produzca una respuesta clínica satisfactoria y se debe reevaluar periódicamente la necesidad de continuar con el tratamiento.

Deberá considerarse la suspensión del tratamiento si se presentan signos y síntomas de discinesia tardía en un paciente en tratamiento con SICOBEN, aunque algunos pacientes pueden necesitar el tratamiento a pesar de la presencia del síndrome.

- **Alteraciones Metabólicas**

Los agentes antipsicóticos atípicos se han asociado con alteraciones metabólicas que pueden aumentar el riesgo cardiovascular/cerebrovascular. Estos cambios metabólicos incluyen hiperglucemia, dislipidemia y aumento de peso. Si bien todos los fármacos de la clase demostraron provocar algunas alteraciones metabólicas, cada fármaco posee su propio perfil específico de riesgo.

- **Hiperglucemia y Diabetes Mellitus**

Se ha informado de hiperglucemia, en algunos casos extrema y asociada con Cetoacidosis o coma hiperosmolar o muerte, en pacientes tratados con antipsicóticos atípicos. La evaluación de la relación entre el empleo de antipsicóticos atípicos y las anomalías glucémicas se ve complicada por la posibilidad de un mayor riesgo de fondo de diabetes mellitus en pacientes con esquizofrenia y la creciente incidencia de diabetes mellitus en la población general. Dado estos factores de confusión, no se puede establecer totalmente la relación entre el empleo de antipsicóticos atípicos y los eventos adversos relacionados con la hiperglucemia. Sin embargo, los estudios epidemiológicos sugieren un mayor riesgo de eventos adversos relacionados con hiperglucemia surgidos durante el tratamiento en pacientes tratados con los antipsicóticos atípicos.

Los pacientes con diabetes mellitus confirmada que inician tratamiento con antipsicóticos atípicos deben ser controlados regularmente para descartar un empeoramiento del control glucémico. Los pacientes con factores de riesgo para la diabetes mellitus (por ej. Obesidad, antecedentes familiares de diabetes) que inician tratamiento con antipsicóticos atípicos deben someterse a pruebas de glucemia en ayunas al comienzo del tratamiento y periódicamente durante el mismo. Todos los pacientes tratados con antipsicóticos atípicos deben ser controlados para detectar síntomas de hiperglucemia, incluidas polidipsia, poliuria, polifagia y debilidad. Los pacientes, que desarrollan síntomas de hiperglucemia durante el tratamiento con antipsicóticos atípicos deben someterse a controles de glucemia en ayunas. En algunos casos, la hiperglucemia se resolvió con la suspensión del antipsicótico atípico; sin embargo, algunos pacientes necesitaron continuar con el tratamiento antidiabético a pesar de la suspensión del presunto fármaco.

En los estudios no controlados de largo plazo, en pacientes adultos con esquizofrenia (principalmente estudios de extensión abiertos), SICOBEN se vio asociado con una variación media en la glucosa de +1,8 mg/dL en la semana 24, +0,8 mg/dL en la semana 36 y +2,3 mg/dL en la semana 52. En los estudios llevados a cabo en adolescentes y adultos con esquizofrenia, las variaciones en la glucosa en ayunas fueron similares. En el estudio controlado con placebo de corta duración en adolescentes, los valores medios de glucemia en ayunas fueron de -1,3 mg/dL para el placebo, +0,1 mg/dL para los 40 mg/día y +1,8 mg/dL para los 80 mg/día. En un estudio no controlado, abierto, de largo plazo en pacientes adultos con depresión bipolar, los pacientes que recibieron SICOBEN, en monoterapia y en tratamiento adjunto con litio o valproato, registraron una variación media en la glucemia de +1,2 mg/dL y +1,7 mg/dL respectivamente en la semana 24.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
SICOBEN COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 80 mg****o Dislipidemia**

Se observaron alteraciones indeseables en los lípidos en pacientes tratados con antipsicóticos atípicos. En los estudios no controlados de largo plazo, en pacientes adultos con esquizofrenia (principalmente estudios de extensión abiertos) SICOBEN estuvo asociada con una variación media en el colesterol total y triglicéridos de -3,8 y -15,1 mg/dL en la semana 24, -3,1 y -4,8 mg/dL en la semana 36 y -2,5 y -6,9 mg/dL la semana 52, respectivamente. En un estudio controlado con placebo de corta duración en adolescentes con esquizofrenia, los valores medios de colesterol sérico en ayunas fueron de -9,6 mg/dL para el placebo (n=95), -4,4 mg/dL para los 40 mg/día (n=89) y +1,6 mg/dL para los 80 mg/día (n=92), y los niveles medios de triglicéridos séricos fueron de +0,1 mg/dL para el placebo (n=95), -0,6 mg/dL para los 40 mg/día (n=89) y +8,5 mg/dL para los 80 mg/día (n=92). En un estudio no controlado, abierto, de largo plazo en pacientes adultos con depresión bipolar, los pacientes que recibieron SICOBEN en monoterapia, registraron una variación media en el colesterol total y triglicéridos de -0,5 y -1,0 mg/dL en la semana 24, respectivamente. En un estudio no controlado, abierto, de largo plazo en pacientes adultos con depresión bipolar, los pacientes que recibieron SICOBEN como tratamiento adjunto al litio o valproato, registraron una variación media en el colesterol total y triglicéridos de -0,9 y +5,3 mg/dL en la semana 24, respectivamente

• Aumento de Peso

Se observó aumento de peso con el empleo de los antipsicóticos atípicos. Se recomienda monitoreo clínico del peso.

Los datos combinados de los estudios controlados con placebo de corta duración en pacientes con esquizofrenia indican que el aumento de peso medio fue de +0,43 Kg para los pacientes tratados con SICOBEN en comparación con -0,02 Kg para los pacientes que recibieron placebo. La proporción de pacientes con $\geq 7\%$ de aumento en el peso corporal (al momento de evaluación) fue del 4,8% para los pacientes tratados con SICOBEN versus 3,3% para los pacientes que recibieron placebo. En los estudios no controlados de largo plazo en adultos con esquizofrenia (principalmente estudios de extensión abiertos), SICOBEN estuvo asociada con una variación ponderal media de -0,69 Kg en la semana 24, -0,59 Kg en la semana 36 y -0,73 Kg en la semana 52.

Los datos de un estudio controlado con placebo de corta duración en adolescentes con esquizofrenia mostraron que el aumento ponderal medio fue de +0,5 Kg en los pacientes tratados con SICOBEN y de +0,2 Kg en los que recibieron placebo. La proporción de pacientes con $\geq 7\%$ de aumento en el peso corporal (al momento de evaluación) fue del 3,3% para los pacientes tratados con SICOBEN versus 4,5% para los pacientes que recibieron placebo.

En un estudio controlado con placebo de dosis flexibles y de corta duración como monoterapia en pacientes adultos con depresión bipolar, el aumento ponderal medio fue de +0,29 Kg para los pacientes tratados con SICOBEN en comparación con -0,04 Kg para los pacientes que recibieron placebo. La proporción de pacientes con $\geq 7\%$ de aumento en el peso corporal (al momento de evaluación) fue del 2,4% de los pacientes tratados con SICOBEN versus 0,7% de los pacientes que recibieron placebo.

En un estudio no controlado, en monoterapia, abierto, de largo plazo en pacientes adultos con depresión bipolar, los pacientes que recibieron SICOBEN en monoterapia, registraron una variación ponderal media de -0,02 Kg en la semana 24.

En estudios controlados con placebo de dosis flexibles y de corta duración como tratamiento adjunto en pacientes adultos con depresión bipolar el aumento ponderal medio fue de +0,11 Kg para los pacientes tratados con SICOBEN en comparación con +0,16 Kg para los pacientes que recibieron placebo. La proporción de pacientes con $\geq 7\%$ de aumento en el peso corporal (al momento de evaluación) fue del 3,1% de los pacientes tratados con SICOBEN versus 0,3% de los pacientes que recibieron placebo.

En un estudio no controlado, abierto, de largo plazo en depresión bipolar, los pacientes que recibieron SICOBEN como tratamiento adjunto al litio o valproato, registraron una variación ponderal media de +1,28 Kg en la semana 24.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
SICOBEN COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 80 mg****• Hiperprolactinemia**

Como sucede con otros agentes que antagonizan los receptores dopaminérgicos D2, SICOBEN eleva los niveles de prolactina. También se ha informado de galactorrea, amenorrea, ginecomastia e impotencia en pacientes tratados con compuestos que elevan la prolactina. Cuando la Hiperprolactinemia sostenida se asocia con hipogonadismo puede conducir a una menor densidad ósea tanto en hombres como en mujeres. Experimentos en cultivos tisulares indican que aproximadamente un tercio de los carcinomas de mama humanos son prolactino-dependientes *in vitro*, un factor de potencial importancia si se considera la prescripción de estos fármacos a pacientes con cáncer de mama detectado previamente.

En los estudios controlados con placebo a corto plazo en pacientes adultos con esquizofrenia, la mediana de la variación desde el valor basal hasta el momento de evaluación en los niveles de prolactina para los pacientes tratados con SICOBEN fue de +0,4 ng/mL y de -1,9 ng/mL en los pacientes que recibieron placebo. La mediana de la variación desde el valor basal hasta el momento de evaluación para los varones fue de +0,5 ng/mL y para las mujeres de -0,2 ng/mL.

La proporción de pacientes con elevaciones de la prolactina ≥ 5 veces el límite superior del rango normal (LSN) fue del 2,8% para los pacientes tratados con SICOBEN versus el 1,0% para los pacientes que recibieron placebo. La proporción de pacientes mujeres con elevaciones de la prolactina ≥ 5 veces el LSN fue del 5,7% para las pacientes tratadas con SICOBEN versus el 2,0% para las pacientes que recibieron placebo. La proporción de pacientes varones con elevaciones de la prolactina ≥ 5 veces el LSN fue del 1,6% versus el 0,6% de los pacientes que recibieron placebo.

En los estudios no controlados de largo plazo en esquizofrenia (principalmente estudios de extensión abiertos), Lurasidona fue asociada con una mediana de variación en la prolactina de -0,9 ng/mL en la semana 24, -5,3 ng/mL en la semana 36 y -2,2 ng/mL en la semana 52.

En un estudio controlado con placebo de corta duración en adolescentes con esquizofrenia, la mediana de variación desde el valor basal hasta el momento de evaluación en los niveles de prolactina para los pacientes tratados con SICOBEN fue de +1,1 ng/mL y de +0,1 ng/mL en los pacientes que recibieron placebo. Para los pacientes que recibieron SICOBEN, la mediana de variación desde el valor basal hasta el momento de evaluación para los varones fue de +1,0 ng/mL y para las mujeres de +2,6 ng/mL. La proporción de pacientes con elevaciones de la prolactina ≥ 5 veces el LSN fue del 0,5% para los pacientes tratados con SICOBEN versus el 1,0% para los que recibieron placebo. La proporción de pacientes mujeres con elevaciones de la prolactina de ≥ 5 veces el LSN fue del 1,3% para las pacientes tratadas con SICOBEN versus el 0% para las pacientes que recibieron placebo. La proporción de pacientes varones con elevaciones de la prolactina de ≥ 5 veces el LSN fue del 0% versus el 1,6% de los pacientes que recibieron placebo.

La mediana de variación desde el valor basal hasta el momento de evaluación en los niveles de prolactina en un estudio de dosis flexibles controlado con placebo de corta duración en pacientes adultos con depresión bipolar como monoterapia fue de +1,7 ng/mL y +3,5 ng/mL con 20 a 60 mg/día y 80 a 120 mg/día de Lurasidona **clorhidrato**, respectivamente, en comparación con +0,3 ng/mL con placebo. La mediana de la variación desde el valor basal hasta el momento de evaluación en los hombres fue de +1,5 ng/mL y en las mujeres de +3,1 ng/mL.

La proporción de pacientes con elevaciones de la prolactina ≥ 5 veces el límite superior del rango normal (LSN) fue del 0,4% para los pacientes tratados con SICOBEN versus el 0,0% para los pacientes que recibieron placebo. La proporción de pacientes mujeres con elevaciones de la prolactina ≥ 5 veces el LSN fue del 0,6% para las pacientes tratadas con SICOBEN versus el 0% para las pacientes que recibieron placebo; en los varones fue del 0,0% en ambos grupos.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
SICOBEN COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 80 mg**

En un estudio abierto no controlado a largo plazo en depresión bipolar, los pacientes tratados con SICOBEN en monoterapia, registraron una mediana de variación en la prolactina de - 1,15 ng/mL en la semana 24. La mediana de la variación desde el valor basal hasta el momento de evaluación en los niveles de prolactina en los estudios de dosis flexibles controlados con placebo de corta duración en pacientes adultos con depresión bipolar como tratamiento adjunto al litio o valproato, fue de +2,8 ng/mL con 20 a 120 mg/día de SICOBEN en comparación con 0,0 ng/mL con placebo. La mediana de la variación desde el valor basal hasta el momento de evaluación en los hombres fue de +2,4 ng/mL y en las mujeres de +3,2 ng/mL.

La proporción de pacientes con elevaciones de la prolactina ≥ 5 veces el límite superior del rango normal (LSN) fue, tanto para los pacientes tratados con SICOBEN o con placebo, del 0,0%. En un estudio abierto no controlado de largo plazo en pacientes adultos con depresión bipolar, los pacientes tratados con SICOBEN como tratamiento adjunto al litio o valproato, registraron una mediana de variación en la prolactina de -2,9 ng/mL en la semana 24.

- **Leucopenia, Neutropenia y Agranulocitosis**

Se han informado eventos de leucopenia/neutropenia durante el tratamiento con agentes antipsicóticos, incluyendo casos de agranulocitosis (algunos fatales) con otros agentes de la clase.

Los posibles factores de riesgo de leucopenia/neutropenia incluyen bajo recuento de leucocitos antes del tratamiento y antecedentes de leucopenia/neutropenia inducida por fármacos. Los pacientes con estos antecedentes deben someterse a hemogramas completos con regularidad durante los primeros meses de tratamiento, y SICOBEN debe suspenderse ante la primera señal de disminución de los glóbulos blancos en ausencia de otros factores causales.

Los pacientes con neutropenia deben ser controlados cuidadosamente por fiebre u otros síntomas o signos de infección y tratados inmediatamente si se presentan estos síntomas o signos. En los pacientes con neutropenia severa (recuento absoluto de neutrófilos $< 1.000/\text{mm}^3$) se debe suspender el tratamiento con SICOBEN y controlar el recuento de glóbulos blancos hasta su recuperación.

- **Hipotensión Ortostática y Síncope**

SICOBEN puede provocar hipotensión ortostática y síncope, quizás debido a su actividad antagonista α_1 -adrenérgica. Las reacciones adversas asociadas pueden incluir mareos, vahídos, taquicardia y bradicardia. Generalmente, estos riesgos son mayores al comienzo del tratamiento y durante el escalonamiento de la dosis. Los pacientes que presentan mayor riesgo de estas reacciones adversas incluyen pacientes con deshidratación, hipovolemia, tratamiento con medicación antihipertensiva, antecedentes de enfermedades cardiovasculares (por ej., insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio, isquemia, o anomalías de la conducción), antecedentes de enfermedad cerebrovascular, así como también pacientes no tratados anteriormente con antipsicóticos. En tales pacientes, considerar el empleo de una dosis inicial más baja y una titulación más lenta, y controlar los signos vitales ortostáticos.

La hipotensión ortostática, según evaluación mediante la determinación de los signos vitales, se definió por los siguientes cambios: disminución ≥ 20 mmHg de la tensión arterial sistólica y aumento ≥ 10 lpm del pulso desde la posición sentada a parada o supina a parada.

La incidencia de hipotensión ortostática y de síncope informados como eventos adversos en los estudios a corto plazo controlados con placebo en pacientes adultos con esquizofrenia fue: hipotensión ortostática 0,3% con SICOBEN y 0,1% con placebo; y síncope 0,1% con SICOBEN y 0% con placebo. La incidencia de hipotensión ortostática informada como eventos adversos en un estudio controlado con placebo de corta duración en adolescentes con esquizofrenia fue de 0,5% (1/214) en los pacientes tratados con SICOBEN y de 0% (0/112) en los pacientes que recibieron placebo.

No se informaron casos de síncope. La hipotensión ortostática, evaluada por signos vitales, ocurrió con una frecuencia del 0% con SICOBEN 40 mg y 2,9% con SICOBEN 80 mg, comparado con 1,8% con placebo.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
SICOBEN COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 80 mg**

En un estudio controlado con placebo, de dosis flexibles y de corta duración en pacientes adultos con depresión bipolar, en monoterapia y en tratamiento adjunto al litio o valproato, no se informaron eventos de hipotensión ortostática y síncope. La hipotensión ortostática, evaluada por signos vitales, en monoterapia ocurrió con una frecuencia de 0,6% con SICOBEN 20-60 mg y 80-120 mg comparado al 0% con placebo. La hipotensión ortostática, evaluada por signos vitales, en tratamiento adjunto ocurrió con una frecuencia de 1,1% con SICOBEN 20-120 mg comparado con 0,9% con placebo.

- **Convulsiones**

Como sucede con otros antipsicóticos, SICOBEN debe utilizarse con precaución en pacientes con antecedentes de convulsiones o con afecciones que disminuyen el umbral convulsivo, por ejemplo, demencia de Alzheimer. Las afecciones que reducen el umbral convulsivo pueden ser más prevalentes en pacientes de 65 o más años de edad.

En los estudios controlados con placebo, de corta duración, en esquizofrenia, se presentaron convulsiones en el 0,1% de los pacientes tratados con SICOBEN en comparación con el 0,1% de los que recibieron placebo.

En los estudios controlados con placebo, de corta duración en depresión bipolar, con dosis flexible, en monoterapia pacientes adultos y pediátricos, y en tratamiento adjunto al Litio o Valproato en pacientes adultos, ningún paciente presentó convulsiones.

- **Probabilidad de Disfunción Cognitiva y Motora**

Como ocurre con otros antipsicóticos, SICOBEN puede alterar el juicio, el pensamiento o las habilidades motoras. Advertir a los pacientes sobre la operación de maquinaria peligrosa, incluida la conducción de vehículos, hasta que no estén razonablemente seguros de que no se vean afectados por el tratamiento con SICOBEN.

En los estudios clínicos con SICOBEN, la somnolencia incluyó: hipersomnia, hipersomnolencia, sedación y somnolencia. En los estudios controlados con placebo de corta duración en adultos con esquizofrenia, se informó de somnolencia en el 17,0% de los pacientes tratados con SICOBEN en comparación con el 7,1% de los pacientes que recibieron placebo. En un estudio controlado con placebo de corta duración en adolescentes con esquizofrenia, se informó de somnolencia en el 14,5% de los pacientes tratados con SICOBEN en comparación con el 7,1% de los pacientes que recibieron placebo.

En un estudio controlado con placebo, de dosis flexibles y de corta duración en pacientes adultos con depresión bipolar en monoterapia, se informó de somnolencia en el 7,3% y 13,8% de los pacientes tratados con SICOBEN 20 a 60 mg y 80 a 120 mg, respectivamente, en comparación con el 6,5% de los pacientes que recibieron placebo.

En los estudios controlados con placebo, de dosis flexibles y de corta duración como tratamiento adjunto al Litio o Valproato en depresión bipolar en pacientes adultos, la somnolencia se informó en el 11,4% de los pacientes tratados con SICOBEN 20-120 mg en comparación con el 5,1% de los pacientes que recibieron placebo.

- **Alteración de la Regulación de la Temperatura Corporal**

Se ha atribuido a los antipsicóticos la capacidad de alterar la habilidad del organismo para reducir la temperatura corporal central. Se recomienda precaución al prescribir SICOBEN a pacientes que estén sometidos a condiciones que puedan aumentar la temperatura corporal, como el ejercicio vigoroso, la exposición al calor extremo, el tratamiento concomitante con anticolinérgicos o la deshidratación.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
SICOBEN COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 80 mg**

- **Pensamientos y Comportamientos Suicidas en Pacientes Pediátricos y Adultos Jóvenes**

En los análisis combinados de los estudios controlados con placebo con agentes antidepresivos (ISRS y otras clases de antidepresivos) que incluyeron aproximadamente 77.000 pacientes adultos, y más de 4.400 pacientes pediátricos, la incidencia de pensamientos y comportamientos suicidas en pacientes pediátricos y adultos jóvenes fue superior en los tratados con antidepresivos que en los que recibieron placebo. Las diferencias entre la medicación y el placebo en la cantidad de casos de pensamientos y comportamientos suicidas por cada 1.000 pacientes tratados se presentan en la tabla a continuación.

Diferencias en el Riesgo en la Cantidad de Casos de Ideación o comportamientos suicidas en Estudios Combinados Controlados con Placebo de Agentes Antidepresivos en Pacientes Pediátricos y Adultos	
Rango Etario	Diferencia Fármaco-Placebo en la Cantidad de Pacientes con Ideación o Comportamientos Suicidas por cada 1000 Pacientes Tratados
-----	Aumenta vs Placebo
<18	14 pacientes más
18-24	5 pacientes más
-----	Disminuye vs Placebo
25-64	1 paciente menos
≥65	6 pacientes menos.

No se registraron suicidios en ninguno de los estudios pediátricos. Hubo suicidios en los estudios en adultos, pero la cantidad no fue suficiente como para llegar a una conclusión acerca del efecto del agente antidepresivo sobre el suicidio.

No se conoce si el riesgo de pensamientos y comportamientos suicidas en pacientes pediátricos y adultos jóvenes se extiende al empleo a largo plazo, es decir, más allá de los cuatro meses. Sin embargo, existe una considerable cantidad de datos derivados de estudios de mantenimiento controlados con placebo en adultos con trastorno depresivo mayor (TDM) que demuestran que el empleo de antidepresivos demora la recurrencia de la depresión. Controlar a todos los pacientes tratados con antidepresivos para detectar cualquier posible empeoramiento clínico y aparición de pensamientos y conductas suicidas, especialmente durante los primeros meses de tratamiento y al modificar la dosis. Advertir a los familiares o cuidadores de los pacientes que estén alertas a cambios en el comportamiento y que notifiquen cualquier cambio al profesional de la salud. Considerar modificar el régimen terapéutico, incluida la posible suspensión de SICOBEN, en pacientes cuya depresión empeore continuamente o se presenten pensamientos o conductas suicidas.

- **Activación de la Manía/Hipomanía**

El tratamiento con antidepresivos puede aumentar el riesgo de episodios maníacos o hipomaníacos, particularmente en pacientes con trastorno bipolar. Vigilar a los pacientes para detectar la posible aparición de tales episodios.

En los estudios en pacientes adultos con depresión bipolar como monoterapia y tratamiento adjunto al litio o valproato, menos del 1% de los sujetos en los grupos de SICOBEN y placebo desarrolló episodios maníacos o hipomaníacos.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
SICOBEN COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 80 mg**

- **Disfagia**

La dismotilidad esofágica y la aspiración han sido asociados con el empleo de fármacos antipsicóticos. La neumonía por aspiración es una causa frecuente de morbimortalidad en pacientes ancianos, en particular pacientes con demencia de Alzheimer avanzada. SICOBEN y otros agentes antipsicóticos deberán emplearse con precaución en pacientes con riesgo de neumonía por aspiración.

- **Reacciones Adversas Neurológicas en Pacientes con Enfermedad de Parkinson o Demencia con Cuerpos de Lewy**

Los pacientes con Enfermedad de Parkinson o Demencia con cuerpos de Lewy presentan mayor susceptibilidad a la medicación antipsicótica. Las manifestaciones de esta mayor susceptibilidad incluyen confusión, embotamiento, inestabilidad postural con caídas frecuentes, síntomas extrapiramidales y características clínicas compatibles con el síndrome neuroléptico maligno.

- **Caídas**

SICOBEN puede causar somnolencia, hipotensión postural, inestabilidad motora y sensorial, lo cual puede conducir a caídas y consecuentemente fracturas u otros daños. Para los pacientes que tengan enfermedades o condiciones o que tomen medicaciones que puedan exacerbar estos efectos, evaluar el riesgo de caída cuando se inicia el tratamiento con antipsicóticos y reevaluar periódicamente cuando se indican a largo plazo.

- **Alteraciones Electrocardiográficas**

En los estudios controlados con placebo de corta duración en esquizofrenia y depresión bipolar, no se informaron prolongaciones de los intervalos QT postbasales que excedieran los 500 ms en los pacientes tratados con SICOBEN o placebo.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

- **Medicamentos que exhiben interacciones clínicamente importantes con SICOBEN**

Inhibidores potentes de CYP3A4

El empleo concomitante de SICOBEN con inhibidores potentes de CYP3A4 aumentó la exposición de Lurasidona en comparación con el empleo de SICOBEN sola. SICOBEN no deberá emplearse en forma concomitante con inhibidores potentes de la CYP3A4 (por ej., ketoconazol, claritromicina, ritonavir, voriconazol, mibefradil, etc.).

Inhibidores moderados de CYP3A4

El empleo concomitante de SICOBEN con inhibidores moderados de CYP3A4 aumentó la exposición a la Lurasidona en comparación con el empleo de SICOBEN sola. La dosis de SICOBEN deberá reducirse a la mitad del nivel original cuando se coadministre con inhibidores moderados de CYP3A4 (por ej., diltiazem, atazanavir, eritromicina, fluconazol, verapamilo).

Inductores potentes de CYP3A4

El empleo concomitante de SICOBEN con inductores potentes de CYP3A4 redujo la exposición a la Lurasidona en comparación con el empleo de SICOBEN sola. SICOBEN no deberá coadministrarse con inductores potentes de CYP3A4 (por ej., rifampicina, avasimibe, hierba de San Juan, fenitoína, carbamazepina).

Inductores moderados de CYP3A4

El empleo concomitante de SICOBEN con inductores moderados de CYP3A4 redujo la exposición a la Lurasidona en comparación con el empleo de SICOBEN sola. La dosis de SICOBEN deberá aumentarse cuando se coadministra con inductores moderados de CYP3A4 (Por ej. bosentán, efavirenz, etravirina, modafinilo, nafcilina).

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
SICOBEN COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 80 mg****• Medicamentos que no exhiben interacciones clínicamente importantes con SICOBEN**

No se necesita ajustar la dosis de SICOBEN cuando se coadministra con litio, valproato o sustratos de P-gp o de CYP3A4.

Jugo de Pomelo

Los pacientes que toman SICOBEN deberán evitar el consumo de pomelo y jugo de pomelo, dado que éstos pueden inhibir la CYP3A4 y alterar las concentraciones de Lurasidona (ver Posología y Forma de Administración).

4.6. Poblaciones especiales**Embarazo**

No se llevaron a cabo estudios adecuados y bien controlados con SICOBEN en mujeres embarazadas. Los neonatos expuestos a agentes antipsicóticos durante el tercer trimestre del embarazo presentan riesgo de síntomas extrapiramidales y/o de abstinencia después del parto. Se han informado casos de agitación, hipertonía, hipotonía, temblor, somnolencia, dificultad respiratoria y trastornos de la alimentación en estos neonatos. Estas complicaciones han variado en severidad; si bien en algunos casos los síntomas fueron autolimitados, en otros casos los neonatos necesitaron ser atendidos en la unidad de cuidados intensivos y hospitalización prolongada.

SICOBEN no debería utilizarse durante el embarazo a menos que el beneficio potencial justifique los posibles riesgos para el feto.

Lactancia

Lurasidona se excretó en la leche de las ratas durante la lactancia. No se sabe si lurasidona o sus metabolitos se excretan en la leche materna.

Debido a su potencial de reacciones adversas serias en los lactantes, se deberá decidir si suspender la lactancia o el fármaco, considerando el riesgo de suspensión de la medicación para la madre.

Empleo en Pediatría

Se ha establecido la seguridad y eficacia de SICOBEN 40 mg/día y 80 mg/día para el tratamiento de la esquizofrenia en adolescentes (13 a 17 años).

Empleo en Ancianos

Los estudios clínicos llevados a cabo con SICOBEN no incluyeron una cantidad suficiente de pacientes de 65 y más años de edad como para determinar si responden de manera diferente a los pacientes más jóvenes.

En los pacientes ancianos con psicosis (65 a 85 años), las concentraciones de Lurasidona (20 mg/día como **clorhidrato**) fueron similares a las de los sujetos jóvenes. Se desconoce si es necesario ajustar la dosis sólo en base a la edad.

Los pacientes de edad avanzada con psicosis asociada a demencia tratados con SICOBEN presentan mayor riesgo de mortalidad en comparación con el placebo. SICOBEN no está aprobada para el tratamiento de pacientes con psicosis asociada a demencia.

Disfunción Renal

Reducir la dosis máxima recomendada en pacientes con disfunción renal moderada o severa ($Cl_{cr} < 50$ mL/minuto). Los pacientes con disfunción renal ($Cl_{cr} < 50$ mL/minuto) exhibieron exposiciones más altas a la Lurasidona que los pacientes con función renal normal. La mayor exposición puede aumentar el riesgo de reacciones adversas relacionadas con SICOBEN (ver Posología y Forma de Administración).

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
SICOBEN COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 80 mg**Disfunción Hepática

Reducir la dosis máxima recomendada en pacientes con disfunción hepática moderada a severa (puntaje de Child-Pugh ≥ 7). Los pacientes con disfunción hepática moderada a severa (puntaje de Child-Pugh ≥ 7) generalmente exhibieron exposiciones más altas a la Lurasidona que los pacientes con función hepática normal. La mayor exposición puede aumentar el riesgo de reacciones adversas relacionadas con SICOBEN (ver Posología y Forma de Administración).

Otras Poblaciones Especiales

No es necesario ajustar la dosis de SICOBEN según el género, raza o antecedentes de tabaquismo del paciente.

• Abuso y dependencia de sustancias

SICOBEN no es una sustancia controlada.

SICOBEN no fue sistemáticamente estudiada en seres humanos respecto de su potencial de abuso o dependencia física o de su capacidad de inducir tolerancia. Si bien los estudios clínicos con SICOBEN no revelaron ninguna tendencia hacia un comportamiento de búsqueda de droga, estas observaciones no fueron sistemáticas y no es posible predecir el uso indebido o ilícito que se le pueda dar a los fármacos con actividad a nivel del SNC una vez comercializados. Los pacientes deberán ser cuidadosamente evaluados para detectar cualquier antecedente de abuso de sustancias, y tales pacientes vigilarse de cerca por síntomas de mal uso o abuso de SICOBEN (por ej., desarrollo de tolerancia, conducta de búsqueda de droga, aumento de la dosis).

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de SICOBEN sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña. Se debe desaconsejar a los pacientes el manejo de maquinaria peligrosa, incluidos vehículos a motor, hasta que estén razonablemente seguros de que SICOBEN no les afecta de forma negativa (ver sección 4.8).

4.8. Reacciones adversas

Las siguientes reacciones adversas se describen en mayor detalle en la sección de Advertencias y Precauciones del prospecto:

- Aumento de la Mortalidad en Pacientes Ancianos con Psicosis Asociada a Demencia.
- Pensamientos y Comportamientos Suicidas.
- Reacciones Adversas Cerebrovasculares, Incluidos Accidentes Cerebrovasculares en Pacientes Ancianos con Psicosis Asociada a Demencia.
- Síndrome Neuroléptico Maligno.
- Discinesia Tardía.
- Alteraciones Metabólicas (Hiperglucemia y Diabetes Mellitus, Dislipidemia, y Aumento de Peso).
- Hiperprolactinemia.
- Leucopenia, Neutropenia y Agranulocitosis.
- Hipotensión Ortostática y Síncope.
- Convulsiones.
- Probabilidad de Disfunción Cognitiva y Motora.
- Alteración de la Regulación de la Temperatura Corporal.
- Activación de la Manía/Hipomanía.
- Disfagia.
- Reacciones Adversas Neurológicas en Pacientes con enfermedad de Parkinson o Demencia con Cuerpos de Lewy.
- Caídas.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
SICOBEN COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 80 mg****Experiencia Derivada de Estudios Clínicos****Adultos****Esquizofrenia**Reacciones Adversas Comúnmente Observadas

Las reacciones adversas más comunes (incidencia $\geq 5\%$ y de por lo menos el doble de la incidencia con placebo) en pacientes tratados con SICOBEN (20-160 mg/día) fueron somnolencia, acatisia, síntomas extrapiramidales y náuseas.

Reacciones Adversas Asociadas con la Suspensión del Tratamiento

Un total de 9,5% de los pacientes tratados con SICOBEN y 9,3% de los que recibieron placebo suspendieron el tratamiento por reacciones adversas. No se presentaron reacciones adversas asociadas con la suspensión en los sujetos tratados con SICOBEN que fueran por lo menos el 2% y al menos del doble de la incidencia observada con placebo.

Reacciones Adversas que se Presentaron con una Incidencia del 2% o más en los Pacientes Tratados con SICOBEN

Las reacciones adversas asociadas con el empleo de SICOBEN (incidencia del 2% o más, y con una incidencia superior al placebo) que se registraron durante el tratamiento de corta duración (de hasta 6 semanas) en pacientes con esquizofrenia fueron las siguientes:

- Trastornos Gastrointestinales: náuseas, vómitos, dispepsia, hipersecreción salival.
- Trastornos Músculo esqueléticos: lumbalgia.
- Trastornos del SNC: somnolencia (incluye hipersomnolia, hipersomnolencia, sedación y somnolencia), acatisia, síntomas extrapiramidales (incluye bradicinesia, rigidez en rueda dentada, babeo, distonía, trastorno extrapiramidal, hipocinesia, rigidez muscular, crisis oculógira, distonía oromandibular, parkinsonismo, retraso psicomotor, espasmo de la lengua, tortícolis, temblor y trismo), mareos.
- Trastornos psiquiátricos: insomnio, agitación, ansiedad, inquietud.

Reacciones Adversas Relacionadas con la Dosis en los Estudios en Esquizofrenia

La acatisia y los síntomas extrapiramidales estuvieron relacionados con la dosis. La frecuencia de la acatisia aumentó con la dosis de hasta 120 mg/día de SICOBEN (5,6% con 20 mg, 10,7% con 40 mg, 12,3% con 80 mg y 22,0% con 120 mg). La acatisia fue informada por el 7,4% de los pacientes tratados con 160 mg/día. Se presentó acatisia en el 3,0% de los sujetos que recibieron placebo. La frecuencia de síntomas extrapiramidales aumentó con la dosis de hasta 120 mg/día de SICOBEN (5,6% con 20 mg, 11,5% con 40 mg, 11,9% con 80 mg y 22,0% con 120 mg).

Depresión Bipolar en MonoterapiaReacciones Adversas Comúnmente Observadas

Las reacciones adversas más comunes (incidencia $\geq 5\%$ en cualquiera de los grupos posológicos, y de por lo menos el doble de la incidencia con placebo) en pacientes tratados con SICOBEN (20-120 mg/día) fueron acatisia, síntomas extrapiramidales, somnolencia, náuseas, vómitos, diarrea y ansiedad.

Reacciones Adversas Asociadas con la Suspensión del Tratamiento

Un total de 6,0% de los pacientes tratados con SICOBEN y 5,4% de los que recibieron placebo suspendieron el tratamiento por reacciones adversas. No se presentaron reacciones adversas asociadas con la suspensión en los sujetos tratados con SICOBEN que fueran por lo menos del 2% y al menos del doble de la incidencia observada con placebo.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
SICOBEN COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 80 mg****Reacciones Adversas que se Presentaron con una Incidencia del 2% o más en los Pacientes Tratados con SICOBEN**

Las reacciones adversas asociadas con el empleo de SICOBEN (incidencia del 2% o más y con una incidencia superior al placebo) que se registraron durante el tratamiento de corta duración (de hasta 6 semanas) en pacientes con depresión bipolar fueron las siguientes:

- Trastornos Gastrointestinales: náuseas, vómitos, boca seca, diarrea.
- Infecciones e infestaciones: nasofaringitis, influenza, infecciones del tracto urinario.
- Trastornos Músculo esqueléticos: lumbalgia.
- Trastornos del SNC: somnolencia (incluye hipersomnia, hipersomnolencia, sedación y somnolencia), acatisia, síntomas extrapiramidales (incluye bradicinesia, rigidez en rueda dentada, babeo, distonía, trastorno extrapiramidal, hipocinesia, rigidez muscular, crisis oculógira, distonía oromandibular, parkinsonismo, retraso psicomotor, espasmo de la lengua, tortícolis, temblor y trismo), mareo.
- Trastornos psiquiátricos: ansiedad.

Reacciones Adversas Relacionadas con la Dosis en Estudio en Monoterapia

Las reacciones adversas que se presentaron con una incidencia superior al 5% en los pacientes tratados con SICOBEN en cualquiera de los grupos posológicos y superior a la del placebo en ambos grupos fueron náuseas (10,4%, 17,4%), somnolencia (7,3%, 13,8%), acatisia (7,9%, 10,8%) y síntomas extrapiramidales (4,9%, 9,0%) con SICOBEN 20 a 60 mg/día y 80 a 120 mg/día, respectivamente.

Depresión Bipolar con tratamiento Adjunto al Litio o Valproato**Reacciones Adversas Comúnmente Observadas**

Las reacciones adversas más comunes (incidencia $\geq 5\%$ y de por lo menos el doble de la incidencia con placebo) en sujetos tratados con SICOBEN (20-120 mg/día) fueron acatisia y somnolencia.

Reacciones Adversas Asociadas con la Suspensión del Tratamiento

Un total de 5,8% de los pacientes tratados con SICOBEN y 4,8% de los que recibieron placebo suspendieron el tratamiento por reacciones adversas. No se presentaron reacciones adversas asociadas con la suspensión en los sujetos tratados con SICOBEN que fueran por lo menos del 2% y al menos del doble de la incidencia observada con placebo.

Reacciones Adversas que se Presentaron con una Incidencia del 2% o más en los Pacientes Tratados con SICOBEN

Las reacciones adversas asociadas con el empleo de SICOBEN (incidencia del 2% o más y con una incidencia superior al placebo) que se registraron durante el tratamiento de corta duración (de hasta 6 semanas) en pacientes con depresión bipolar fueron las siguientes:

- Trastornos Gastrointestinales: náuseas, vómitos.
- Trastornos Generales: fatiga.
- Infecciones e Infestaciones: nasofaringitis.
- Exploraciones complementarias: aumento de peso.
- Trastornos del Metabolismo y de la nutrición: aumento del apetito.
- Trastornos del Sistema Nervioso: síntomas extrapiramidales (incluye bradicinesia, rigidez en rueda dentada, babeo, distonía, trastorno extrapiramidal, hipocinesia, rigidez muscular, crisis oculógira, distonía oromandibular, parkinsonismo, retraso psicomotor, espasmo de la lengua, tortícolis, temblor y trismo), somnolencia (incluye hipersomnia, hipersomnolencia, sedación y somnolencia), acatisia.
- Trastornos Psiquiátricos: inquietud.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
SICOBEN COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 80 mg****Adolescentes****Esquizofrenia**Reacciones Adversas Comúnmente Observadas:

Las reacciones adversas más comunes (incidencia $\geq 5\%$ y de por lo menos el doble de la incidencia con placebo) en pacientes adolescentes (13 a 17 años de edad) tratados con SICOBEN (40 y 80 mg) fueron somnolencia, náuseas; acatisia, síntomas extrapiramidales (excluida acatisia, 40 mg únicamente), vómitos y rinorrea/rinitis (80 mg únicamente).

Reacciones Adversas Asociadas con la Suspensión del Tratamiento:

La incidencia de suspensión por reacciones adversas entre los pacientes adolescentes (13 a 17) tratados con SICOBEN y con placebo fue del 4% y 8%, respectivamente.

Reacciones Adversas que se Presentaron con una Incidencia del 2% o más en los Pacientes Tratados con SICOBEN:

Las reacciones adversas asociadas con el empleo de SICOBEN (incidencia del 2% o más, redondeada al porcentaje más cercano y con una incidencia superior al placebo) que se registraron durante el tratamiento de corta duración (de hasta 6 semanas en adolescentes con esquizofrenia) fueron las siguientes:

- Trastornos Gastrointestinales: náuseas, vómitos, diarrea, boca seca.
- Infecciones e infestaciones: infección viral (incluye nasofaringitis, gripe, infección viral, infección respiratoria alta), rinitis (incluye rinitis, rinitis alérgica, rinorrea y congestión nasal), dolor orofaríngeo, taquicardia.
- Trastornos del Sistema Nervioso Central: somnolencia (hipersomnolia, sedación y somnolencia), acatisia, mareos.

Síntomas ExtrapiramidalesEsquizofrenia, adultos

En los estudios controlados con placebo de corta duración en esquizofrenia, para los pacientes tratados con SICOBEN, la incidencia de eventos informados relacionados con los síntomas extrapiramidales (SEP), excluida la acatisia y la inquietud, fue del 13,5% versus el 5,8% para los pacientes que recibieron placebo. La incidencia de acatisia para los pacientes tratados con SICOBEN fue del 12,9% versus 3,0% para los pacientes que recibieron placebo.

Esquizofrenia, adolescentes

En un estudio controlado con placebo de corta duración en adolescentes con esquizofrenia, la incidencia de SEP, incluidos los eventos relacionados con la acatisia, para los pacientes tratados con SICOBEN fue superior en los grupos de tratamiento con 40 mg (10%) y 80 mg (7,7%) que en el grupo que recibió placebo (3,6%); y la incidencia de eventos relacionados con la acatisia para los pacientes tratados con SICOBEN fue de 8,9% vs. 1,8% para los que recibieron placebo.

Depresión Bipolar, adultos

En un estudio controlado con placebo de corta duración en depresión bipolar en monoterapia, para los pacientes tratados con SICOBEN, la incidencia de eventos informados relacionados con SEP, excluida la acatisia y la inquietud, fue del 6,9% versus el 2,4% para los pacientes que recibieron placebo. La incidencia de acatisia para los pacientes tratados con SICOBEN fue del 9,4% versus 2,4% para los pacientes que recibieron placebo. En los estudios controlados con placebo de corta duración como tratamiento adjunto al litio o valproato en depresión bipolar, para los pacientes tratados con SICOBEN la incidencia de SEP, excluida la acatisia y la inquietud, fue del 13,9% versus el 8,7% para los pacientes que recibieron placebo. La incidencia de acatisia para los pacientes tratados con SICOBEN fue del 10,8% versus 4,8% para los pacientes que recibieron placebo.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
SICOBEN COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 80 mg****Distonía**

Efecto de la Clase: En individuos susceptibles pueden presentarse síntomas de distonía, contracciones anormales prolongadas de grupos musculares, durante los primeros días de tratamiento. Los síntomas distónicos incluyen: espasmo de los músculos del cuello, que a veces progresa hacia el estrechamiento de la garganta, dificultad para tragar, dificultad para respirar y/o protrusión de la lengua. Si bien estos síntomas pueden ocurrir con dosis bajas, son más frecuentes y de mayor severidad con altas concentraciones y dosis altas de los antipsicóticos de primera generación. Se registra un riesgo elevado de distonía aguda en los varones y en los grupos etarios más jóvenes.

Esquizofrenia, adultos

En los estudios clínicos controlados con placebo, de corta duración en esquizofrenia, la distonía se presentó en el 4,2% de los sujetos tratados con SICOBEN (0,0% con 20 mg, 3,5% con 40 mg, 4,5% con 80 mg, 6,5% con 120 mg y 2,5% con 160 mg) en comparación con el 0,8% de los sujetos tratados con placebo. Siete sujetos (0,5%) abandonaron los estudios clínicos por eventos distónicos (cuatro estaban recibiendo SICOBEN 80 mg/día y tres 120 mg/día).

Esquizofrenia, adolescentes

En un estudio controlado con placebo de corta duración en adolescentes con esquizofrenia, la distonía se presentó en el 1% de los pacientes tratados con SICOBEN (1% con 40 mg y 1% con 80 mg) en comparación con el 0% de los pacientes que recibieron placebo. Ningún paciente abandonó el estudio por eventos distónicos.

Depresión Bipolar, adultos

En un estudio controlado con placebo, de dosis flexibles y de corta duración en depresión bipolar en monoterapia, la distonía se presentó en el 0,9% de los sujetos tratados con SICOBEN (0,0% y 1,8% con 20 a 60 mg/día y con 80 a 120 mg/día, respectivamente) en comparación con el 0,0% de los sujetos que recibieron placebo. Ningún sujeto suspendió el estudio clínico por eventos distónicos.

En un estudio controlado con placebo, de dosis flexibles y de corta duración en depresión bipolar como tratamiento adjunto al litio o valproato, la distonía se presentó en el 1,1% de los sujetos tratados con SICOBEN (20 a 120 mg/día) en comparación con el 0,6% de los sujetos que recibieron placebo. Ningún sujeto suspendió el estudio clínico por eventos distónicos.

Otras Reacciones Adversas Observadas durante la Evaluación Pre comercialización de SICOBEN

A continuación, se enumeran reacciones adversas reportadas que podrían ser de importancia clínica. Si bien las reacciones notificadas se presentaron durante el tratamiento con SICOBEN, no necesariamente fueron provocadas por el fármaco.

Las reacciones se categorizan por clase de órgano y se listan en orden decreciente de frecuencia según las siguientes definiciones: aquéllas que se presentan en por lo menos 1/100 pacientes (frecuentes), aquellas que se presentan en 1/100 a 1/1000 pacientes (poco frecuentes); y aquellas que se presentan en menos de 1/1000 pacientes (raras).

- Trastornos de la Sangre y del Sistema Linfático: poco frecuente: Anemia.
- Trastornos Cardíacos: frecuente: taquicardia; poco frecuente: bloqueo AV de 1er grado, angina de pecho, bradicardia.
- Trastornos del Oído y del Laberinto: poco frecuente: vértigo.
- Trastornos Oculares: frecuente: visión borrosa.
- Trastornos Gastrointestinales: frecuente: dolor abdominal, diarrea; poco frecuente: gastritis.
- Trastornos Generales y Alteraciones en el Lugar de Administración: rara: muerte súbita.
- Exploraciones Complementarias: frecuente: elevación de la creatina fosfocinasa.
- Trastornos del Metabolismo y de la Nutrición: frecuente: disminución del apetito.
- Trastornos Músculo esqueléticos y del Tejido Conjuntivo: rara: rabdomiólisis.
- Trastornos del Sistema Nervioso: Poco frecuente: accidente cerebrovascular, disartria.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
SICOBEN COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 80 mg**

- Trastornos Psiquiátricos: Poco frecuente: sueños anormales, ataque de pánico, trastorno del sueño.
- Trastornos Renales y Urinarios: Poco frecuente: disuria; Rara: insuficiencia renal.
- Trastornos del Aparato Reproductor y de la Mama: Poco frecuente: amenorrea, dismenorrea; Rara: hipertrofia mamaria, mastalgia, galactorrea, disfunción eréctil.
- Trastornos de la Piel y del Tejido Subcutáneo: Frecuente: erupción cutánea, prurito; Rara: angioedema.
- Trastornos Vasculares: Frecuente: hipertensión.

Variaciones en los Parámetros de Laboratorio Clínico

Esquizofrenia, adultos

- Creatinina Sérica: En los estudios controlados con placebo, de corta duración, en esquizofrenia la variación media desde los valores basales en la creatinina sérica fue de +0,05 mg/dL para los pacientes tratados con SICOBEN en comparación con +0,02 mg/dL para los pacientes que recibieron placebo. Se produjo una variación en la creatinina de normal a alta en el 3,0% (43/1453) de los pacientes tratados con SICOBEN y en el 1,6% de los que recibieron placebo (11/681). El umbral para el valor elevado de creatinina varió de >0,79 a >1,3 mg/dL, en base a la definición del laboratorio centralizado para cada estudio.

Variaciones en la Creatinina Sérica de Normal a Nivel Basal a Alta en la Evaluación Final del Estudio en los Estudios en Adultos con Esquizofrenia						
Parámetro de Laboratorio	Placebo (N=708)	SICOBEN 20 mg/día (N=71)	SICOBEN 40 mg/día (N=487)	SICOBEN 80 mg/día (N=538)	SICOBEN 120 mg/día (N=291)	SICOBEN 160 mg/día (N=121)
Creatinina Sérica Elevada	2%	1%	2%	2%	5%	7%

Esquizofrenia, adolescentes

- Creatinina Sérica: En el estudio controlado con placebo, de corta duración, en adolescentes con esquizofrenia, la variación media desde los valores basales en la creatinina sérica fue de -0,009 mg/dL para los pacientes tratados con SICOBEN en comparación con +0,017 mg/dL para los pacientes que recibieron placebo. Se produjo una variación en la creatinina de normal a alta (en base a la definición del laboratorio centralizado) en el 7,2% (14/194) de los pacientes tratados con SICOBEN y en el 2,9% (3/103) de los que recibieron placebo.

Variaciones en la Creatinina Sérica de Normal a Nivel Basal a Alta en la Evaluación Final del Estudio en los Estudios en Adolescentes con Esquizofrenia			
Parámetro de Laboratorio	Placebo (N=103)	SICOBEN 40 mg/día (N=97)	SICOBEN 80 mg/día (N=97)
Creatinina Sérica Elevada	2,9%	7,2%	7,2%

Depresión bipolar, adultos

En un estudio controlado con placebo, de dosis flexibles y de corta duración en depresión bipolar en monoterapia, la variación media desde los valores basales en la creatinina sérica fue de +0,01 mg/dL para los pacientes tratados con SICOBEN en comparación con -0,02 mg/dL para los pacientes que recibieron placebo. Se produjo una variación en la creatinina de normal a alta en el 2,8% (9/322) de los pacientes tratados con SICOBEN y en el 0,6% de los que recibieron placebo (1/162).

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
SICOBEN COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 80 mg**

Variaciones en la Creatinina Sérica de Normal a Nivel Basal a Alta en la Evaluación Final del Estudio en los Estudios en Adultos con Depresión Bipolar como Monoterapia			
Parámetro de Laboratorio	Placebo (N=168)	SICOBEN 20 a 60 mg/día (N=164)	SICOBEN 80 a 120 mg/día (N=167)
Creatinina Sérica Elevada	<1%	2%	4%

En los estudios pre comercialización controlados con placebo, de corta duración, en depresión bipolar como tratamiento adjunto al litio o valproato, la variación media desde los valores basales en la creatinina sérica fue de +0,04 mg/dL para los pacientes tratados con SICOBEN en comparación con -0,01 mg/dL para los pacientes que recibieron placebo.

Se produjo una variación en la creatinina de normal a alta en el 4,3% (15/360) de los pacientes tratados con SICOBEN y en el 1,6% de los que recibieron placebo (5/334).

Variaciones en la Creatinina Sérica de Normal a Nivel Basal a Alta en la Evaluación Final del Estudio en los Estudios en Adultos con Depresión Bipolar como Tratamiento Adjunto		
Parámetro de Laboratorio	Placebo (N=334)	SICOBEN 20 a 120 mg/día (N=360)
Creatinina Sérica Elevada	2%	4%

Experiencia Post-comercialización

Las siguientes reacciones adversas han sido reportadas voluntariamente por una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar su frecuencia o la relación causal con la droga.

-Reacciones de hipersensibilidad: urticaria, hinchazón de garganta, hinchazón de lengua, disnea y erupción.

-Trastornos del metabolismo y nutrición: hiponatremia.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento.

4.9. Sobredosis

En los estudios clínicos pre comercialización, se identificó una sobredosis accidental o intencional de SICOBEN en un paciente que ingirió una cantidad estimada de 560 mg de SICOBEN. Este paciente se recuperó sin secuelas. El paciente reanudó el tratamiento con SICOBEN por otros 2 meses.

Manejo de la Sobredosis

Para asesoramiento consultar con un Centro de Control Toxicológico. No existe un antídoto específico contra SICOBEN por lo tanto, en caso de sobredosis, se deben aplicar las correspondientes medidas de apoyo y se debe supervisar y controlar estrechamente al paciente hasta su recuperación. Considerar la posibilidad de sobredosis de múltiples fármacos.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
SICOBEN COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 80 mg**

Iniciar inmediatamente monitoreo cardiovascular, que deberá incluir un monitoreo electrocardiográfico continuo para descartar la presencia de posibles arritmias. Si se administra un tratamiento antiarrítmico, la disopiramida, la procainamida y la quinidina, en teoría, presentan riesgo de efectos aditivos en la prolongación del intervalo QT cuando se las administra a pacientes con sobredosis aguda de SICOBEN. De manera similar, las propiedades alfa-bloqueantes del bretilio podrían ser aditivas a las de Lurasidona, provocando una hipotensión problemática. La hipotensión y la insuficiencia circulatoria deben tratarse tomando las medidas apropiadas. No deberá emplearse epinefrina, dopamina ni otros simpaticomiméticos con actividad beta-agonista, debido a que la estimulación beta-adrenérgica puede empeorar la hipotensión en el marco de un bloqueo alfa-adrenérgico inducido por Lurasidona. En caso de síntomas extrapiramidales graves, se debe administrar anticolinérgicos.

Se debe considerar la posibilidad de realizar un lavado gástrico (después de la intubación si el paciente estuviera inconsciente) y la administración de carbón activado junto con un laxante.

La posibilidad de embotamiento, convulsiones o reacción distónica de cabeza y cuello después de una sobredosis puede crear un riesgo de aspiración cuando se induce el vómito.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**5.1. Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: Antipsicótico. Derivados del indol.

Código ATC: N05AE05.

Mecanismo de Acción

Se desconoce el mecanismo de acción de Lurasidona en el tratamiento de la esquizofrenia y de la depresión bipolar. Sin embargo, su eficacia en la esquizofrenia y depresión bipolar podría ser mediada a través de una combinación de antagonismo de los receptores dopaminérgicos centrales Tipo 2 (D2) y serotoninérgicos Tipo 2 (5HT2A).

Lurasidona es un antagonista con alta afinidad por los receptores dopaminérgicos D2 y receptores de 5-hidroxitriptamina (5HT, serotonina) 5-HT2A y 5-HT7. También se une con moderada afinidad a los receptores adrenérgicos α 2C, es un agonista parcial de los receptores serotoninérgicos 5-HT1A, y un antagonista de los receptores adrenérgicos α 2A. Lurasidona exhibe poca o nula afinidad por los receptores histaminérgicos H1 y muscarínicos M1.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

La actividad de Lurasidona se debe principalmente al fármaco original. La farmacocinética de Lurasidona es proporcional a la dosis dentro de un rango posológico diario total de 20 a 160 mg. Las concentraciones en estado de equilibrio dinámico de Lurasidona se alcanzan dentro de los 7 días de iniciar el tratamiento.

La vida media de eliminación promedio es de 18 (7) horas.

Absorción y Distribución

Lurasidona es absorbida y alcanza concentraciones séricas máximas en aproximadamente 1-3 horas. Se estima que se absorbe el 9-19% de una dosis administrada. Después de la administración de 40 mg de Lurasidona clorhidrato, el volumen de distribución aparente medio es de 6173 (17,2) L. Su unión a proteínas séricas es aproximadamente del 99%.

Los valores medios de $C_{máx}$ y AUC aumentan alrededor de 3 y 2 veces respectivamente al administrarse con alimentos en comparación con los niveles en ayunas.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
SICOBEN COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 80 mg****Metabolismo y Eliminación**

Lurasidona es metabolizada principalmente por la CYP3A4. Las principales vías de biotransformación son la N-desalquilación oxidativa, la hidroxilación del anillo de norbornano y la S-oxidación. Lurasidona se metaboliza a dos metabolitos activos (ID-14283 e ID-14326) y a dos metabolitos principales no activos (ID-20219 e ID-20220). En base a estudios *in vitro*, Lurasidona no es un sustrato de las enzimas CYP1A1, CYP1A2, CYP2A6, CYP4A11, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 o CYP2E1. Debido a que Lurasidona no es un sustrato de la CYP1A2, el tabaquismo no afecta la farmacocinética de Lurasidona. La eliminación de la dosis administrada es de aproximadamente el 89%, de la cual el 80% se elimina por heces y 9% por orina.

Después de la administración de 40 mg de Lurasidona clorhidrato, la depuración aparente media es de 3902 (18,0) mL/min.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad**Carcinogénesis, Mutagénesis, Daño a la Fertilidad**Carcinogénesis

Lurasidona aumentó la incidencia de tumores mamarios malignos y adenomas hipofisarios en ratas hembra que recibieron por vía oral 30, 100, 300 o 650 mg/Kg/día. La dosis más baja produjo niveles plasmáticos (AUC) casi iguales a los registrados en seres humanos tratados con la MRHD (mitad de la dosis máxima recomendada para seres humanos) de 160 mg/día. No se observó aumento de los tumores en las ratas macho que recibieron hasta la dosis más alta investigada, que obtuvo niveles plasmáticos (AUC) 14 veces los obtenidos en seres humanos que recibieron la MRHD.

Lurasidona aumentó la incidencia de carcinomas mamarios en ratas hembra que recibieron 12 y 36 mg/Kg/día por vía oral: la dosis más baja; la dosis sin efecto que produjo niveles plasmáticos (AUC) 0,4 veces los observados en seres humanos que recibieron la MRHD fue de 3 mg/Kg/día. No se registró incremento en los tumores en las ratas macho que recibieron hasta la dosis más alta estudiada, que produjo niveles plasmáticos (AUC) 6 veces los registrados en seres humanos tratados con la MRHD. Se observaron alteraciones de tipo proliferativo y/o neoplásico en las glándulas mamarias e hipofisarias de roedores después de la administración crónica de agentes antipsicóticos y se consideran mediadas por la prolactina. Se desconoce la significación para los seres humanos de esta mayor incidencia de tumores mamarios e hipofisarios mediados por la prolactina en los roedores.

Mutagénesis

Lurasidona no provocó mutación o aberración cromosómica cuando se lo investigó *in vitro* e *in vivo*. Lurasidona resultó negativa en la prueba de mutación génica de Ames, células de pulmón de Hámster Chino (CHL, por sus siglas en inglés) y en el ensayo de micro núcleos en médula ósea de ratones *in vivo* hasta 2000 mg/Kg (61 veces la MRHD de 160 mg/día en base a mg/m² de superficie corporal).

Daño a la Fertilidad

Se observaron irregularidades en el ciclo estral de ratas a las que se les administró SICOBEN en dosis de 1,5, 15 y 150 mg/Kg/día por vía oral durante 15 días consecutivos antes del apareamiento, durante el período de apareamiento y hasta el día 7 de preñez. La dosis sin efecto es de 0,1 mg/Kg, o aproximadamente 0,006 veces la MRHD de 160 mg/día en base al área de superficie corporal. La fertilidad se redujo únicamente con la dosis más alta, que fue reversible después de un período sin medicación de 14 días. La dosis sin efecto sobre la fertilidad fue de 15 mg/Kg, o aproximadamente la misma que la MRHD en base a la superficie corporal. SICOBEN no afectó la fertilidad de ratas macho tratadas oralmente durante 64 días consecutivos antes del apareamiento y durante el período de apareamiento con dosis de hasta 150 mg/Kg/día (9 veces la MRHD en base a mg/m² de superficie corporal).

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
SICOBEN COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 80 mg**

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Incompatibilidades

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no se debe mezclar con otros medicamentos.

6.2. Conservación de SICOBEN

Almacenar a no más de 25 °C

Mantener en su envase original y fuera del alcance de los niños. No use este producto después de la fecha de vencimiento indicada en el envase.

6.3. Naturaleza y contenido del envase

Envases conteniendo x comprimidos recubiertos.

6.4. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Todo producto no usado o material de desecho deberá ser eliminado según los requerimientos locales.

7. Otra Información

Fabricado por: ELPEN Pharmaceutical Co. Inc. Marathonos Ave. 95, Pikermi Attiki, 19009, Grecia

Importado por: Laboratorio Chile S.A., **Camino a Melipilla N° 9978, Maipú, Santiago** Chile.

Distribuido por:

DHL Supply Chain Chile S.A. Av. Boulevard Poniente N° 1313. Edif.11, Mod.8 y 15, Santiago-Chile.

Laboratorio Chile S.A. Camino a Melipilla N° 9978, Maipú, Santiago-Chile

NO REPITA EL TRATAMIENTO SIN INDICACIÓN MÉDICA
NO RECOMIENDE ESTE MEDICAMENTO A OTRA PERSONA.

LABORATORIO CHILE S.A.
Santiago-Chile
www.laboratoriochile.cl