

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Zypsila, 80 mg, kapsułki, twarde

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda kapsułka, twarda zawiera 80 mg zyprazydonu w postaci zyprazydonu wodorosiarczanu.

Substancja pomocnicza:

Jedna kapsułka, twarda zawiera 229,73 mg

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka, twarda.

Wieczko kapsułki jest pastelowozielone, korpus kapsułki biały. Kapsułka zawiera proszek w kolorze od jasnoróżowego do brązowego.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Zyprazydon stosowany jest w leczeniu schizofrenii.

Zyprazydon stosowany jest w leczeniu maniakalnych i mieszanych epizodów o umiarkowanej ciężkości w zaburzeniu afektywnym dwubiegunowym (skuteczność produktu leczniczego w zapobieganiu nawrotom epizodów choroby dwubiegunowej nie została ustalona, patrz punkt 5.1).

Lekarze zalecający zyprazydon powinni wziąć pod uwagę możliwość wydłużenia odstępu QT (patrz punkty 4.3 i 4.4).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dorośli

W leczeniu fazy zaostrzenia schizofrenii i epizodu manii w zaburzeniu dwubiegunowym zalecana dawka wynosi 40 mg dwa razy na dobę w trakcie posiłku. Dawka ta może być zwiększona zależnie od stanu klinicznego pacjenta, maksymalnie do 80 mg dwa razy na dobę. Jeżeli jest to wskazane, maksymalną zalecaną dawkę można stosować już od 3. dnia leczenia.

Bardzo ważne jest, żeby nie przekraczać maksymalnej dawki, gdyż profil bezpieczeństwa powyżej 160 mg/dobę nie został potwierdzony, a przyjmowanie zyprazydonu wiąże się z proporcjonalnym do dawki wydłużeniem odstępu QT (patrz punkty 4.3 i 4.4).

W leczeniu podtrzymującym pacjentów ze schizofrenią należy stosować najmniejsze skuteczne dawki; w wielu przypadkach dawka 20 mg dwa razy na dobę może okazać się wystarczająca.

Pacjenci w podeszłym wieku

Mniejsza dawka początkowa nie jest zwykle wskazana, ale należy rozważyć podanie takiej dawki w przypadku pacjentów w wieku powyżej 65 lat, jeśli istnieje uzasadnienie kliniczne.

Dawkowanie w niewydolności nerek

U pacjentów z niewydolnością nerek nie jest konieczne dostosowanie dawki produktu leczniczego (patrz punkt 5.2).

Dawkowanie w niewydolności wątroby

U pacjentów z niewydolnością wątroby należy rozważyć zmniejszenie dawki produktu leczniczego.

Stosowanie u dzieci i młodzieży

Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Zypsila u dzieci w wieku poniżej 18 lat ze względu na brak danych o bezpieczeństwie i skuteczności leku.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na zyprazydon lub jakikolwiek inny składnik produktu leczniczego
- Stwierdzone wydłużenie odstępu QT, wrodzony zespół wydłużonego odstępu QT, świeży zawał mięśnia sercowego, niewyrównana niewydolność serca, zaburzenia rytmu serca leczone lekami przeciwarrytmicznymi z grupy IA i III
- Jednoczesne leczenie lekami wydłużającymi odstęp QT, takimi jak: leki przeciwarrytmiczne z grupy IA i III, trójtlenek arsenu, halofantryna, octan lewometadylu, mesoridazyna, tiorydazyna, pimozyd, sparfloksacyna, gatifloksacyna, moksifloksacyna, metylosulfonian dolasetronu, meflokina, sertindol, cyzapryd (patrz punkty 4.4 i 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Aby stwierdzić, czy leczenie zyprazydonem jest zalecane dla pacjenta, należy zapoznać się z historią jego chorób, w tym również historią chorób w rodzinie, oraz z obecnym stanem jego zdrowia (patrz punkt 4.3).

Odstęp QT

Zyprozydon powoduje łagodne do umiarkowanego wydłużenie odstępu QT, proporcjonalne do wielkości dawki (patrz punkt 4.8). Zyprozydonu nie należy, zatem podawać razem z lekami wydłużającymi odstęp QT (patrz punkty 4.3 i 4.5). Zalecana jest ostrożność u pacjentów ze znaczną bradykardią. Zaburzenia elektrolitowe, takie jak hipokaliemia i hipomagnezemia, zwiększają ryzyko wystąpienia arytmii złośliwych, więc przed rozpoczęciem leczenia zyprazydonem należy je wyrównać. U pacjentów ze stabilną chorobą serca przed rozpoczęciem leczenia należy rozważyć wykonanie badania EKG.

W przypadku, gdy w trakcie leczenia pojawią się objawy wskazujące na zaburzenia rytmu serca, takie jak kołatanie serca, zawroty głowy czy omdlenia, należy rozważyć możliwość wystąpienia złośliwej arytmii i monitorować czynność serca, także poprzez badanie EKG. W przypadku wydłużenia odstępu QTc >500 ms zaleca się zaprzestanie leczenia (patrz punkt 4.3).

Po wprowadzeniu leku do obrotu zgłaszano rzadkie przypadki wystąpienia *torsade de pointes* u pacjentów z wielorakimi zakłócającymi czynnikami ryzyka stosujących zyprazydon.

Dzieci i młodzież

Dane dotyczące bezpieczeństwa i skuteczności zyprazydonu u dzieci i młodzieży nie są znane.

Złośliwy zespół neuroleptyczny (ang. neuroleptic malignant syndrome, NMS)

NMS jest rzadkim, ale potencjalnie zagrażającym życiu powikłaniem stosowania leków przeciwpsychotycznych, w tym również zyprazydonu. W przypadku wystąpienia zespołu NMS należy natychmiast zaprzestać podawania leków przeciwpsychotycznych.

Dyskinezy późne

Zyprozydon przyjmowany przez długi okres czasu może wywołać dyskinezy późne oraz inne późne zaburzenia pozapiramidowe. U pacjentów z zaburzeniem afektywnym dwubiegunowym tego typu objawy występują szczególnie często. Częstość występowania zwiększa się zależnie od długości

leczenia i wieku pacjenta. Jeśli pojawiają się objawy wskazujące na dyskinezę późną, należy rozważyć zmniejszenie dawki lub zaprzestanie leczenia zyprazydonem.

Napad drgawkowy

Zaleca się zachowanie ostrożności w trakcie leczenia pacjentów, u których w przeszłości występowały napady drgawkowe.

Zaburzenia czynności wątroby

Brak doświadczeń dotyczących stosowania zyprazydonu u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby. W tej grupie pacjentów produkt leczniczy należy stosować ostrożnie (patrz punkty 4.2 i 5.2).

Produkty lecznicze zawierające laktozę

Produkt leczniczy Zypsila zawiera laktozę (patrz punkt 6.1), dlatego też pacjenci z wrodzoną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy Lapp lub zaburzonym wchłanianiem glukozy - galaktozy nie powinni przyjmować tego produktu leczniczego.

Zwiększone ryzyko zdarzeń mózgowo-naczyniowych u pacjentów z demencją

Około trzykrotnie większe ryzyko wystąpienia niepożądanych zdarzeń mózgowo-naczyniowych zaobserwowano podczas klinicznych prób kontrolowanych placebo przeprowadzanych losowo wśród pacjentów z demencją stosujących atypowe leki przeciwpsychotyczne. Mechanizm powodujący powstanie zwiększonego ryzyka nie jest znany. Nie można wykluczyć zwiększonego ryzyka dla innych leków przeciwpsychotycznych oraz dla innych grup pacjentów. Zyprazydon należy stosować ze szczególną ostrożnością w przypadku pacjentów z czynnikami ryzyka wystąpienia udaru mózgu.

Żyłna choroba zakrzepowo-zatorowa (ang. VTE)

Podczas stosowania leków przeciwpsychotycznych zgłaszano przypadki żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (VTE). U pacjentów leczonych lekami przeciwpsychotycznymi często występują nabyte czynniki ryzyka tej choroby. Z tego względu przed rozpoczęciem oraz w czasie leczenia zyprazydonem należy zidentyfikować wszystkie możliwe czynniki ryzyka żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej i zastosować odpowiednie środki zapobiegawcze.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono farmakokinetycznych i farmakodynamicznych badań interakcji zyprazydonu z innymi lekami wydłużającymi odstęp QT. Nie można wykluczyć działania addycyjnego zyprazydonu w skojarzeniu z tego rodzaju lekami. Dlatego też zyprazydon nie powinien być stosowany z lekami wydłużającymi odstęp QT, takimi jak: leki przeciwartmyczne z grupy IA i III, trójtlenek arsenu, halofantryna, octan lewometadylu, mesoridazyna, tiorydazyna, pimozyd, sparfloksacyna, gatifloksacyna, moksifloksacyna, metylosulfonian dolasetronu, meflokina, sertindol, cyzapryd (patrz punkt 4.3).

Leki działające na ośrodkowy układ nerwowy / alkohol

Biorąc pod uwagę zasadniczy wpływ zyprazydonu na ośrodkowy układ nerwowy (OUN), należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania zyprazydonu oraz substancji działających ośrodkowo, w tym alkoholu.

Wpływ stosowania zyprazydonu na inne leki

Badania *in vivo* z deksmetorfanem nie ujawniły znaczącego zahamowania enzymu CYP2D6 na poziomie surowicy o 50% mniejszym niż osiągnięte po podaniu zyprazydonu w dawce 40 mg dwa razy na dobę. Dane z badań *in vitro* wskazują, że zyprazydon może spowodować niewielkie zahamowanie enzymów CYP2D6 i CYP3A4. Jednakże zyprazydon prawdopodobnie nie wywiera klinicznie znaczącego wpływu na farmakokinetykę leków metabolizowanych przez izoenzymy cytochromu P450.

Doustne leki antykoncepcyjne - stosowanie zyprazydonu nie wpływa znacząco na farmakokinetykę estrogeny (etynyloestradiol, substrat CYP3A4) bądź progesteronu.

Sole litu - zyprazydon nie wpływa na farmakokinetykę soli litu.

Ponieważ zarówno zyprazydon, jak i sole litu kojarzone są ze zmianami w układzie przewodzącym serca, ich skojarzenie może stworzyć ryzyko interakcji farmakodynamicznych, w tym arytmii.

Istnieją ograniczone dane na temat stosowania razem z lekami stabilizującymi nastrój, karbamazepiną i walproinianami.

Wpływ stosowania innych leków na zyprazydon

Inhibitor CYP3A4, ketokonazol (400 mg/dobę), zwiększa stężenie zyprazydonu w surowicy o < 40%. W przewidywanym czasie wchłaniania zyprazydonu (T_{max}) stężenie w surowicy S-metylodihydrozyprazydonu zwiększały się o 55% a sulfotlenku zyprazydonu o 8%. Nie zaobserwowano dodatkowego wydłużenia odstępu QTc. Zmiany właściwości farmakokinetycznych związane ze stosowaniem produktu leczniczego razem z silnymi inhibitorami CYP3A4 nie mają prawdopodobnie znaczenia klinicznego, dostosowanie wielkości dawki nie jest więc konieczne.

Podawanie karbamazepiny w dawce 200 mg dwa razy na dobę przez okres 21 dni skutkowało zmniejszeniem o około 35% w kontakcie z zyprazydonem.

Brak danych dotyczących leczenia skojarzonego z walproinianami.

Leki zobojętniające kwas żołądkowy - wielokrotne podawanie leków zobojętniających kwas żołądkowy zawierających glin i magnez lub cymetydynę nie wpływa znacząco na właściwości farmakokinetyczne zyprazydonu, jeśli przyjmowany jest w trakcie posiłku.

Leki serotonergiczne

Obserwowano pojedyncze przypadki zespołu serotoninowego związanego ze stosowaniem zyprazydonu w połączeniu z innymi lekami serotonergicznymi takimi, jak selektywne inhibitory zwrotnego wychwyty serotonininy (ang. SSRI) (patrz punkt 4.8). Do objawów zespołu serotoninowego mogą należeć: poczucie zagubienia, niepokój, gorączka, nadmierne pocenie się, ataksja, hiperrefleksja, drgawki kloniczne mięśni oraz biegunka.

4.6 Ciąża i laktacja

Badania dotyczące toksyczności na reprodukcję wykazały niepożądany wpływ produktu leczniczego na proces rozmnażania przy dawkach wykazujących toksyczność dla matek i (lub) uspokojenie polekowe. Badania nie ujawniły działania teratogennego (patrz punkt 5.3).

Stosowanie w czasie ciąży

Nie przeprowadzono badań u kobiet w ciąży. W związku z tym kobietom w wieku rozrodczym należy zalecić stosowanie skutecznej metody antykoncepcji podczas leczenia zyprazydonem. Ponieważ badania i doświadczenie są ograniczone, nie zaleca się podawania zyprazydonu podczas ciąży, o ile oczekiwana korzyść dla zdrowia matki nie przewyższa ewentualnego zagrożenia dla płodu.

Stosowanie podczas karmienia piersią

Brak danych dotyczących przenikania zyprazydonu do mleka matki. Pacjentki nie powinny karmić piersią podczas przyjmowania produktu leczniczego Zypsila. Jeżeli zastosowanie zyprazydonu jest konieczne, należy przerwać karmienie piersią.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

Zyprazydon może wywoływać senność i wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługę maszyn. Pacjenci prowadzący pojazdy lub obsługujący urządzenia mechaniczne w ruchu powinni być odpowiednio ostrzeżeni.

4.8 Działania niepożądane

Zyprazydon do stosowania doustnego podawano w badaniu klinicznym ponad 6500 pacjentom. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi w badaniach klinicznych leczenia schizofrenii były uspokojenie polekowe i akatyzyja. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi w badaniach klinicznych leczenia epizodu manii w zaburzeniu dwubiegunowym były uspokojenie polekowe, akatyzyja, zaburzenia pozapiramidowe i zawroty głowy.

W obrębie każdej grupy częstości występowania, działania niepożądane przedstawione są w kolejności malejącej ciężkości.

Działania niepożądane, które mogą wystąpić podczas leczenia zyprazydonem są sklasyfikowane w następujące grupy w zależności od częstości ich występowania:

- bardzo często ($\geq 1/10$),
- często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$),
- niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$),
- rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$),
- bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Podana poniżej lista działań niepożądanych opiera się na krótkoterminowych (4-6 tygodni) badaniach schizofrenii leczonej stałymi dawkami produktu leczniczego oraz na krótkoterminowych (3 tygodnie) badaniach manii leczonej zmiennymi dawkami produktu leczniczego, przedstawia zdarzenia o prawdopodobnym lub możliwym związku ze stosowaniem zyprazydonu o częstości większej niż po podawaniu placebo.

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

- rzadko: limfopenia

Zaburzenia serca

- niezbyt często: kołatanie serca, tachykardia

Zaburzenia ucha i błędnika

- niezbyt często: zawroty głowy pochodzenia błędnikowego, szum uszny
- rzadko: ból ucha

Zaburzenia oka

- często: nieostre widzenie
- niezbyt często: światłowstręt
- rzadko: niedowidzenie, zaburzenia widzenia, zapalenie spojówek, suchość oka

Zaburzenia żołądka i jelit

- często: nudności, wymioty, zaparcia, dyspepsja, suchość błon śluzowych jamy ustnej, nadmierne ślinienie
- niezbyt często: biegunka, utrudnienie połykania (dysfagia), zapalenie błony śluzowej żołądka, zaburzenia układu pokarmowego, obrzęk języka, język powiększony, wzdęcia
- rzadko: refluks żołądkowo-przełykowy, luźne stolce

Zaburzenia ogólne oraz stany w miejscu podania

- często: osłabienie, uczucie zmęczenia
- niezbyt często: uczucie dyskomfortu w klatce piersiowej, nieprawidłowy chód, ból, wzmożone pragnienie
- rzadko: gorączka, uczucie gorąca

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze

- rzadko: zapalenie błony śluzowej nosa

Badania diagnostyczne

- niezbyt często: zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych
- rzadko: w elektrokardiogramie wydłużony skorygowany odstęp QT, nieprawidłowe wyniki testów czynności wątroby, zwiększona stężenie dehydrogenazy mleczanowej we krwi, zwiększona liczba granulocytów eozynofilnych

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

- niezbyt często: zwiększenie łaknienia
- rzadko: hipokalcemia

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

- często: sztywność mięśniowo-szkieletowa
- niezbyt często: dyskomfort mięśniowo-szkieletowy, skurcz mięśni, bóle kończyn, sztywność stawów
- rzadko: szczękościsk

Zaburzenia układu nerwowego

- często: dystonia, akatyzja, zespół pozapiramidowy, parkinsonizm (w tym sztywność typu koła zębatego, spowolnienie ruchowe, hipokinezja), drżenie, zawroty głowy, uspokojenie polekowe, senność, bóle głowy
- niezbyt często: uogólnione napady toniczno-kloniczne, późne dyskinezy, ślinotok, ataksja, zaburzenia mowy (dyszartria), napadowe przymusowe patrzenie z rotacją gałek ocznych, zaburzenia uwagi, nadmierna potrzeba snu (hipersomnia), zaburzenia czucia, parestezja, letarg
- rzadko: kręcz szyi, porażenie, akineza (bezruch), wzmożone napięcie mięśniowe, syndrom niespokojnych nóg

Zaburzenia psychiczne

- często: niepokój
- niezbyt często: pobudzenie, nerwowość, napięcie mięśni gardła, koszmary senne
- rzadko: napady paniki, przygnębienie, spowolnienie umysłowe, stłumienie emocjonalne, anorgazmia

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

- rzadko: nietrzymanie moczu, bolesne oddawanie moczu (dyzuria)

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi

- rzadko: zaburzenia wzwodu, zwiększona erekcja, mlekotok, ginekomastia

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

- niezbyt często: trudności w oddychaniu, ból gardła
- rzadko: napady czkawki

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

- niezbyt często: pokrzywka, wysypka, wysypka plamkowo-grudkowa, trądzik
- rzadko: łuszczyca, alergie skórne, łysienie, obrzęki twarzy, rumień, wysypka grudkowa, podrażnienie skóry

Zaburzenia naczyniowe

- niezbyt często: przełom nadciśnieniowy, nadciśnienie tętnicze, niedociśnienie ortostatyczne, niedociśnienie
- rzadko: nadciśnienie skurczowe, nadciśnienie rozkurczowe, chwiejne ciśnienie krwi
- nieznaną: podczas leczenia lekami przeciwpsychotycznymi odnotowano przypadki żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej, w tym przypadki zatoru tętnicy płucnej oraz przypadki zakrzepicy żył głębokich

W krótkoterminowych i długoterminowych badaniach klinicznych leczenia zyprazydonem schizofrenii i epizodów manii w zaburzeniach dwubiegunowych występowanie napadów toniczno-klonicznych

oraz niedociśnienia było niezbyt częste, występowały u mniej niż 1% pacjentów leczonych zyprazydonem.

Zyprazydon powoduje łagodne do umiarkowanego wydłużenie odstępu QT, proporcjonalne do wielkości dawki. W badaniach klinicznych leczenia schizofrenii obserwowano zwiększenie z 30 do 60 ms w 12,3% (976/7941) zapisów EKG u pacjentów leczonych zyprazydonem i w 7,5% (73/975) zapisów EKG u pacjentów leczonych placebo. Wydłużenie o >60 ms obserwowano w 1,6% (128/7941) i 1,2% (12/975) zapisów EKG odpowiednio u pacjentów leczonych zyprazydonem i placebo. Wystąpiły 3 incydenty wydłużenia odstępu QTc powyżej 500 ms na 3266 (0,1%) pacjentów leczonych zyprazydonem i 1 incydent na 538 (0,2%) pacjentów leczonych placebo. Porównywalne rezultaty uzyskano w badaniach klinicznych leczenia manii dwubiegunowej.

W próbach klinicznych długoterminowego podtrzymującego leczenia schizofrenii stężenie prolaktyny u pacjentów leczonych zyprazydonem bywały zwiększone, ale u większości pacjentów wracały do normy bez przerywania leczenia. Ponadto, możliwe objawy kliniczne (np. ginekomastia i powiększenie się piersi) były rzadkie.

Poniższa lista działań niepożądanych powstała w oparciu o przypadki zaobserwowane po wprowadzeniu zyprazydonu do obrotu:

Zaburzenia serca

- *torsade de pointes* (patrz punkt 4.4)

Zaburzenia układu immunologicznego

- reakcja anafilaktyczna

Zaburzenia układu nerwowego

- złośliwy zespół neuroleptyczny, zespół serotoninowy (patrz punkt 4.5)

Zaburzenia psychiczne

- bezsenność, mania/łagodny stan maniakalny

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

- nadwrażliwość, obrzęk naczynioruchowy

Zaburzenia naczyniowe

- omdlenia

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi

- bolesny wzwód prącia

4.9 Przedawkowanie

Istnieje niewiele informacji na temat przedawkowania zyprazydonu. Największa potwierdzona jednorazowa dawka zyprazydonu wynosi 12 800 mg. W przypadku tym zaobserwowano wystąpienie objawów zespołu pozapiramidowego i odstęp QT 446 ms (bez następstw sercowych). Najczęstsze obserwowane objawy przedawkowania to zespół pozapiramidowy, senność, drżenie i niepokój. Możliwość wystąpienia zaburzeń świadomości, napadów drgawkowych lub reakcji dystonicznych głowy i szyi po przedawkowaniu produktu leczniczego może stwarzać ryzyko aspiracji ciała obcego z wywołaniem wymiotów. W takiej sytuacji należy natychmiast podjąć monitorowanie układu krążenia i ciągle monitorowanie EKG, aby wykryć ewentualne arytmie. Nie istnieje swoiste antidotum przeciw zatruciu zyprazydonem.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwpsychotyczne, pochodne indolu, kod ATC: N05AE04.

Zyprazydon wykazuje duże powinowactwo do receptorów dopaminergicznych typu 2 (D2) i wyraźnie większe powinowactwo do receptorów serotoninerdycznych typu 2A (5HT2A). 12 godzin po podaniu pojedynczej dawki wynoszącej 40 mg blokada receptorów była większa niż 80% dla receptorów serotoninerdycznych typu 2A i większa niż 50% dla receptorów typu 2 (D2), przy użyciu tomografii pozytonowej emisyjnej (PET). Zyprazydon działa także na receptory serotoninerdyczne 5HT2C, 5HT1D i 5HT1A, przy czym jego powinowactwo do miejsc wiążących tych receptorów jest równe lub większe od powinowactwa do receptora typu D2. Zyprazydon wykazuje umiarkowane powinowactwo do neuronalnych transporterów serotoniny i norepinefryny oraz do receptorów histaminowych typu H(1) i receptorów typu alfa(1). Nie wykazuje istotnego powinowactwa do receptorów muskarynowych typu M(1).

Zyprazydon wykazywał działanie antagonistyczne zarówno w stosunku do receptorów serotoninerdycznych 5HT2A, jak i receptorów dopaminergicznych D2. Uważa się, że działanie przeciwpsychotyczne jest częściowo spowodowane skojarzeniem powyższych aktywności antagonistycznych. Zyprazydon jest również silnym antagonistą receptorów 5HT2C i 5HT1D oraz receptora 5HT1A oraz czynnikiem hamującym wychwyty zwrotny serotoniny i norepinefryny w synapsach.

Dodatkowe informacje o badaniach klinicznych

Schizofrenia

W badaniu trwającym 52 tygodnie zyprazydon efektywnie utrzymywał kliniczną poprawę podczas terapii kontynuowanej u pacjentów, którzy zareagowali na leczenie wstępne: brakuje wyraźnych dowodów na istnienie zależności dawka-reakcja wśród grup leczonych zyprazydonem. W badaniu obejmującym pacjentów z pozytywnymi i negatywnymi objawami, zyprazydon okazał się skuteczny w leczeniu zarówno pozytywnych, jak i negatywnych symptomów choroby.

Przypadki przybierania na wadze, zgłaszane jako zdarzenia niepożądane w krótkoterminowych (4-6 tygodni) badaniach leczenia schizofrenii, były rzadkie i miały taką samą częstość w grupie pacjentów leczonych zyprazydonem i w grupie pacjentów leczonych placebo (0,4%). W trwającym rok badaniu kontrolowanym placebo zaobserwowano średnią utratę wagi o 1-3 kg w grupie pacjentów leczonych zyprazydonem w porównaniu do średniej utraty wagi o 3 kg w grupie pacjentów leczonych placebo. W porównawczym, podwójnie ślepy (pacjent i lekarz nie wiedzą, jaki lek jest zażywany) badaniu leczenia schizofrenii zbadano parametry metabolizmu, w tym wagę i zwiększenie stężenia insuliny, całkowity cholesterol i trójglicerydy oraz wskaźnik odporności na insulinę (IR). U pacjentów przyjmujących zyprazydon nie zaobserwowano znaczących zmian w stosunku do linii odniesienia w żadnym z tych wskaźników metabolizmu.

Zaburzenia dwubiegunowe

Skuteczność zyprazydonu w leczeniu manii ustalono na podstawie dwóch kontrolowanych placebo, podwójnie ślepych, trwających 3 tygodnie badaniach, w których porównano skuteczność zyprazydonu do skuteczności placebo, oraz w jednym podwójnie ślepych, trwającym 12 tygodni badaniu, w którym porównano zyprazydon do haloperydolu i placebo. W badaniach brało udział około 850 pacjentów spełniających kryteria DSM-IV dla zaburzenia dwubiegunowego typu I z ostrymi lub mieszanymi epizodami, z cechami psychotycznymi lub bez. Linia odniesienia dla cech psychotycznych wynosiła w badaniu 49,7%, 34,7% lub 34,9%. Efektywność oceniano przy użyciu Skali Manii (MRS). Skala typu Clinical Global Impression-Severity (CGI-S) była albo drugą główną skalą albo kluczową skalą dodatkową efektywności stosowaną w badaniach. Leczenie zyprazydonem (40-80 mg BID, średnia dobową dawką 120 mg) skutkowało statystycznie znacząco większą poprawą zarówno w wynikach MRS, jak i CGI-S pod koniec terapii w porównaniu do placebo. W 12 - tygodniowym badaniu leczenie haloperydołem (średnia dobową dawką 16 mg) spowodowało znacznie większe redukcje wyniku MRS w porównaniu z zyprazydonem (średnia dobową dawką 121 mg). Zyprazydon wykazał

porównywalną do haloperydolu efektywność pod względem proporcjonalnej liczby pacjentów, u których reakcja na leczenie utrzymywała się od 3 do 12 tygodni. Nie przeprowadzono długoterminowych badań klinicznych dotyczących efektywności zyprazydonu w zapobieganiu nawrotom objawów maniакаlnych i depresyjnych.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie: Po doustnym podaniu wielokrotnym dawek zyprazydonu w trakcie posiłku maksymalne stężenie produktu leczniczego we krwi obserwuje się po 6-8 h od przyjęcia leku. Bezwzględna biodostępność po posiłku dawki 20 mg wynosi 60%. Badania farmakokinetyczne wykazały, że biodostępność zyprazydonu może zwiększać się nawet o 100% w obecności pokarmu. Dlatego też zaleca się zażywanie zyprazydonu w trakcie posiłku.

Dystrybucja: Objętość dystrybucji wynosi około 1,1 l/kg. Zyprazydon wiąże się z białkami osocza w ponad 99%.

Biotransformacja i wydalanie: Średni okres półtrwania zyprazydonu po podaniu doustnym wynosi 6,6 h. Stan stacjonarny osiągany jest po 1-3 dniach stosowania. Średnia klirens zyprazydonu podanego dożylnie wynosi 5 ml/min/kg. Około 20% podanej dawki jest wydalane z moczem, około 66% - z kałem.

Zyprazydon wykazuje kinetykę liniową przy dawkach leczniczych od 40 do 80 mg dwa razy na dobę zażywanych z pokarmem.

Zyprazydon stosowany doustnie podlega intensywnym przemianom metabolicznym i tylko niewielka ilość zyprazydonu w postaci niezmienionej jest wydalana z moczem (<1%) i kałem (<4%).

Zyprazydon jest przekształcany w trzech szlakach metabolicznych do 4 głównych metabolitów:

sulfotlenku benzoizotiazolopiperazyny (BITP), sulfonu BITP, sulfotlenku zyprazydonu i S-metylodihydrozyprazydonu. Zyprazydon w postaci niezmienionej stanowi około 44% całkowitej obecności substancji pochodzących z produktu leczniczego w surowicy krwi.

Badanie *in vivo* wskazuje, że przekształcanie w S-metylodihydrozyprazydon jest głównym szlakiem metabolicznym zyprazydonu. Badania *in vitro* wskazują, że metabolit ten powstaje w wyniku redukcji katalizowanej przez oksydazę aldehydową, a następnie S-metylacji. Występuje również metabolizm oksydacyjny, głównie przy udziale izoenzymu CYP3A4 z możliwym udziałem CYP1A2.

Zyprazydon, S-metylodihydrozyprazydon i sulfotlenek zyprazydonu badane *in vitro* wykazały wspólne właściwości, które mogą wpływać na wydłużenie odstępu QT. S-metylodihydrozyprazydon wydalany jest głównie z kałem przez wydalanie żółciowe z niewielkim udziałem metabolizmu katalizowanego enzymem CYP3A4. Sulfotlenek zyprazydonu eliminowany jest przez wydalanie nerkowe i dodatkowo przez metabolizm katalizowany enzymem CYP3A4.

Specjalne populacje pacjentów

Farmakokinetyczne badanie przesiewowe pacjentów nie wykazało znaczących różnic farmakokinetycznych między pacjentami palącymi i niepalącymi.

Nie stwierdzono żadnych klinicznie znaczących różnic wynikających z wieku lub płci we właściwościach farmakokinetycznych zyprazydonu.

Ponieważ udział klirensu nerkowego w procesie oczyszczania jest niewielki, nie zauważono progresywnego wzrostu ekspozycji na zyprazydon podawany pacjentom o różnym stopniu czynności nerek. Ekspozycje u pacjentów z łagodną (klirens kreatyniny 30-60 ml/min), umiarkowaną (klirens kreatyniny 10-29 ml/min) i ciężką niewydolnością nerek (wymagających dializowania) wynosiły 146%, 87% i 75% ekspozycji pacjentów zdrowych (klirens kreatyniny >70 ml/min) po doustnym podawaniu 20 mg BID przez siedem dni. Nie wiadomo, czy ilość metabolitów w surowicy u tych pacjentów jest zwiększona.

W łagodnej do umiarkowanej niewydolności wątroby (stopień A lub B wg Child-Pugh) spowodowanej przez marskość, stężenia w surowicy, po podaniu doustnym były o 30% większe, a okresy półtrwania o około 2 godziny dłuższe niż u pacjentów bez niewydolności wątroby. Wpływ niewydolności wątroby na stężenia metabolitów w surowicy nie jest znany.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Niekliniczne dane o bezpieczeństwie, przeprowadzone w oparciu o konwencjonalne badania bezpieczeństwa potencjału farmakologicznego, genotoksycznego i rakotwórczego, nie ujawniły szczególnych zagrożeń dla ludzi. W badaniach nad reprodukcją przeprowadzonych na szczurach i królikach zyprazydon nie wykazał działania teratogenicznego. Zaobserwowano niepożądany wpływ na płodność i zmniejszenie wagi szceniąt dla dawek powodujących toksyczość matczyną i mniejszy przyrost masy ciała. Wystąpiło zwiększenie śmiertelności okołourodzeniowej i opóźniony rozwój czynnościowy potomstwa, gdy ekstrapolowane stężenie produktu leczniczego w osoczu matki odpowiadało maksymalnemu stężeniu u ludzi przyjmujących dawki lecznicze.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń kapsułki:

Laktoza jednowodna
Skrobia żelowana, kukurydziana
Powidon K-25
Magnezu stearynian

Otoczka kapsułki:

Tytanu dwutlenek (E171)
Żelatyna
Indygokarmina (E132)
Żelaza tlenek żółty (E172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności dotyczące przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przez wilgocią.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry (PVC/PVDC/Aluminium): 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90 lub 100 kapsułek, twardych w pudełku tekturowym (10 lub 14 kapsułek w blisterze).

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania

Brak szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY, POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Słowenia

8. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 15093

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO ZEZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU/DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

02.02.2009 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO