CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Vikolus, 60 mg, kapsułki, twarde

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda kapsułka twarda zawiera chlorowodorek zyprazydonu w ilości odpowiadającej 60 mg zyprazydonu *(Ziprazidonum)*.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka, twarda.

Kapsułka żelatynowa twarda, rozmiar 3, z białym korpusem i białym wieczkiem.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Zyprazydon jest wskazany w leczeniu schizofrenii.

Zyprazydon jest wskazany w leczeniu epizodów maniakalnych lub epizodów mieszanych o umiarkowanym nasileniu w zaburzeniach afektywnych dwubiegunowych (zapobieganie epizodom zaburzeń afektywnych dwubiegunowych nie zostało ustalone – patrz punkt 5.1).

Lekarz przepisujący lek, powinien brać pod uwagę, że zyprazydon może wydłużać odstęp QT (patrz punkty 4.3 i 4.4).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Stosowanie u dorosłych
Dawka zalecana w ostrym leczeniu schizofrenii i zaburzeń afektywnych dwubiegunowych, wynosi 40 mg zyprazydonu dwa razy na dobę, przyjmowane podczas posiłku. Dawkę dobową można następnie zwiększyć do maksymalnie 80 mg dwa razy na dobę, w zależności od stanu klinicznego pacjenta. Jeżeli jest to wskazane, największą zalecaną dawkę można stosować już od trzeciej doby leczenia.

Szczególnie istotne jest, aby nie przekraczać maksymalnej zalecanej dawki, ponieważ profil bezpieczeństwa stosowania w dawce większej niż 160 mg na dobę nie został potwierdzony i stosowanie zyprazydonu jest związane z zależnym od dawki wydłużeniem odstępu QT (patrz punkty 4.3 i 4.4).

W leczeniu podtrzymującym pacjentów ze schizofrenią należy stosować najmniejszą skuteczną dawkę; w wielu przypadkach może wystarczyć dawka 20 mg podawana dwa razy na dobę.

Dzieci i młodzież
Produkt Vikolus nie jest zalecany do stosowania u dzieci i młodzieży z powodu braku danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności.

Pacjenci w podeszłym wieku
Nie jest wskazane rutynowe zmniejszenie dawki początkowej, jednak należy rozpatrzyć taką możliwość u pacjentów w wieku powyżej 65 lat, jeśli jest to uzasadnione klinicznie.

Stosowanie w zaburzeniu czynności nerek
Nie jest konieczna modyfikacja dawkowania u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 5.2).

Stosowanie w zaburzeniu czynności wątroby
Należy rozważyć stosowanie mniejszych dawek u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkty 4.4 i 5.2).

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na zyprazydon lub którąkolwiek substancję pomocniczą.

Stwierdzone wydłużenie odstępu QT. Wrodzone wydłużenie odstępu QT. Niedawno przebyty ostry zawał mięśnia sercowego. Niewyrównana niewydolność serca. Zaburzenia rytmu serca leczone lekami przeciwarytmicznymi z grupy IA i III.

Jednoczesne stosowanie leków wydłużających odstęp QT, takimi jak: leki przeciwarytmiczne klasy IA i III, trójtlenek arsenu, halofantryna, octan lewometadylu, mezorydazyna, tiorydazyna, pimozyd, sparfloksacyna, gatyfloksacyna, moksyfloksacyna, metanosulfonian dolasetronu, meflochina, sertindol lub cyzapryd (patrz punkty 4.4 oraz 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

W celu wyodrębnienia grupy pacjentów, u których stosowanie zyprazydonu nie jest zalecane, należy zebrać dokładny wywiad, w tym wywiad rodzinny, i przeprowadzić dokładne badanie przedmiotowe i podmiotowe (patrz punkt 4.3).

Odstęp QT
Zyprazydon powoduje niewielkie do umiarkowanego, zależne od dawki, wydłużenie odstępu QT (patrz punkt 4.8). Dlatego też zyprazydonu nie należy stosować jednocześnie z lekami wydłużającymi odstęp QT (patrz punkty 4.3 i 4.5). Zaleca się zachowanie ostrożności u pacjentów z istotną bradykardią. Zaburzenia elektrolitowe, takie jak hipokaliemia i hipomagnezemia, zwiększają ryzyko złośliwych zaburzeń rytmu i należy je skorygować przed rozpoczęciem stosowania zyprazydonu. U pacjentów ze stabilną chorobą serca należy rozważyć wykonanie badania EKG przed rozpoczęciem leczenia.

Jeśli wystąpią objawy kardiologiczne, takie jak: kołatanie serca, zawroty głowy, omdlenia czy drgawki, należy brać pod uwagę możliwość wystąpienia złośliwych zaburzeń rytmu serca i wówczas niezbędna jest ocena kardiologiczna, w tym wykonanie badania EKG. Jeśli odstęp QTc>500 ms, zalecane jest przerwanie stosowania leku (patrz punkt 4.3).

Po wprowadzeniu zyprazydonu na rynek rzadko obserwowano przypadki zaburzeń typu *torsade de pointes* u przyjmujących zyprazydon pacjentów z wieloma współistniejącymi czynnikami ryzyka.

Złośliwy zespół neuroleptyczny
Złośliwy zespół neuroleptyczny (NMS, ang. neuroteptic malignant syndrome) występuje rzadko, ale jest powikłaniem potencjalnie śmiertelnym, opisywanym w związku ze stosowaniem leków przeciwpsychotycznych, w tym zyprazydonu. W razie wystąpienia NMS należy natychmiast zaprzestać stosowania wszystkich leków przeciwpsychotycznych.

Późne dyskinezy
Podczas długotrwałego stosowania zyprazydonu występuje ryzyko późnej dyskinezy i innych późnych zespołów pozapiramidowych. Zwłaszcza pacjenci z chorobą afektywną dwubiegunową są wrażliwi na

tę grupę objawów. Częstość występowania tych objawów zwiększa się wraz z wydłużeniem czasu trwania leczenia i z wiekiem. Jeśli wystąpią objawy przedmiotowe i podmiotowe późnej dyskinezy, należy rozważyć zmniejszenie dawki zyprazydonu lub przerwanie stosowania leku.

Drgawki
Zaleca się ostrożność podczas stosowania leku u pacjentów, u których występowały w przeszłości napady drgawkowe.

Niewydolność wątroby
Brak doświadczeń u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby i dlatego należy zachować szczególną ostrożność podczas stosowania zyprazydonu w tej grupie pacjentów (patrz punkty 4.2 i 5.2).

Zwiększone ryzyko zdarzeń naczyniowo-mózgowych u pacjentów z otępieniem
W randomizowanych, kontrolowanych placebo badaniach klinicznych u pacjentów z otępieniem, stosujących niektóre atypowe leki przeciwpsychotyczne, stwierdzono w przybliżeniu trzykrotne zwiększenie ryzyka niepożądanych zdarzeń naczyniowo-mózgowych. Mechanizm tego zwiększonego ryzyka nie jest znany. Nie można wykluczyć zwiększonego ryzyka podczas stosowania innych leków przeciwpsychotycznych lub w innych populacjach pacjentów. Produkt Vikolus należy stosować ostrożnie u pacjentów z czynnikami ryzyka udaru mózgu.

Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa
Podczas stosowania leków przeciwpsychotycznych zgłaszano incydenty żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej (VTE, ang. venous thromboembolism). U pacjentów leczonych lekami przeciwpsychotycznymi często występują nabyte czynniki ryzyka zakrzepicy z zatorami w układzie żylnym, z tego względu przed rozpoczęciem oraz w trakcie leczenia produktem Vikolus należy rozpoznać wszystkie możliwe czynniki ryzyka VTE oraz podjąć odpowiednie działania zapobiegawcze.

4.5. Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono farmakokinetycznych i farmakodynamicznych badań dotyczących zależności pomiędzy zyprazydonem i innymi lekami wydłużającymi odstęp QT. Nie można wykluczyć addycyjnego działania podczas jednoczesnego stosowania zyprazydonu z tymi lekami i dlatego nie należy podawać zyprazydonu z produktami leczniczymi, które powodują wydłużenie odstępu QT, takimi jak: leki przeciwarytmiczne z grupy IA i III, trójtlenek arsenu, halofantryna, octan lewometadylu, mezorydazyna, tiorydazyna, pimozyd, sparfloksacyna, gatyfloksacyna, moksyfloksacyna, metanosulfonian dolasetronu, meflochina, sertindol czy cyzapryd (patrz punkt 4.3).

Leki działające na ośrodkowy układ nerwowy i alkohol
Biorąc pod uwagę podstawowy mechanizm działania zyprazydonu, należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania leków działających ośrodkowo i alkoholu.

Wpływ zyprazydonu na inne leki

Badania *in vivo* z dekstrometorfanem nie wykazały istotnego zahamowania CYP2D6 w osoczu, gdy stężenia zyprazydonu były o 50% mniejsze od tych, które osiągano podczas stosowania dawki 40 mg dwa razy na dobę. Badania *in vitro* wskazywały, że zyprazydon może być słabym inhibitorem CYP2D6 i CYP3A4. Jednakże wydaje się mało prawdopodobne, aby zyprazydon wpływał w sposób klinicznie istotny na farmakokinetykę leków metabolizowanych przez izoenzymy cytochromu P450.

Doustne środki antykoncepcyjne – stosowanie zyprazydonu nie powodowało znaczących zmian w farmakokinetyce estrogenu (etynyloestradiol, substrat CYP3A4) i produktów zawierających progesteron.

Lit – jednoczesne stosowanie zyprazydonu nie miało wpływu na farmakokinetykę litu.

Ponieważ podawanie zyprazydonu i lit wiąże się ze zmianami przewodnictwa w sercu, jednoczesne stosowanie może stwarzać ryzyko interakcji farmakodynamicznych, w tym arytmii.

Dane dotyczące jednoczesnego stosowania leku ze stabilizatorami nastroju: karbamazepiną i walproinianem, są ograniczone.

Wpływ innych leków na zyprazydon

Inhibitor CYP3A4 – ketokonazol (400 mg/dobę) zwiększał stężenia zyprazydonu w surowicy o <40%. Stężenia w surowicy S-metylodihydrozyprazydonu i sulfotlenku zyprazydonu, w spodziewanym czasie T_{max} zyprazydonu, zwiększyły się odpowiednio o 55% i 8%. Nie obserwowano dodatkowego wydłużenia odstępu QT. Zmiany w farmakokinetyce zyprazydonu spowodowane przez jednoczesne podawanie silnego inhibitora CYP3A4, prawdopodobnie nie mają znaczenia klinicznego, nie jest zatem konieczna modyfikacja dawki.

Podawanie karbamazepiny w dawce 200 mg dwa razy na dobę przez 21 dni, powodowało zmniejszenie narażenia na zyprazydon o około 35%.

Brak danych dotyczących jednoczesnego stosowania z walproinianem.

Leki zobojętniające sok żołądkowy – wielokrotne dawki leków zobojętniających, zawierających glin i magnez, lub cymetydyny, nie miały istotnego klinicznie wpływu na farmakokinetykę zyprazydonu po posiłku.

Leki serotoninergiczne
W pojedynczych przypadkach obserwowano występowanie zespołu serotoninowego, związanego z terapeutycznym zastosowaniem zyprazydonu w skojarzeniu z innymi lekami serotoninergicznymi, takimi jak leki SSRI (ang. selective serotonin reuptake inhibitor, selektywne inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny) (patrz punkt 4.8). Objawy zespołu serotoninowego obejmują splątanie, pobudzenie, gorączkę, pocenie się, ataksję, wzmożenie odruchów, mioklonie i biegunkę.

4.6 Ciąża i laktacja

Badania toksycznego wpływu na reprodukcję wykazały niepożądany wpływ leku na proces rozrodu, podczas podawania w dawkach powodujących toksyczność i (lub) sedację u matek. Nie stwierdzono działania teratogennego (patrz punkt 5.3).

Stosowanie w ciąży
Nie przeprowadzono badań u ciężarnych kobiet. Kobiety w wieku rozrodczym otrzymujące zyprazydon powinny stosować właściwą metodę antykoncepcji. Doświadczenie dotyczące ludzi jest ograniczone, dlatego nie zaleca się stosowania zyprazydonu u kobiet w ciąży, chyba że oczekiwana korzyść dla matki przewyższa ryzyko dla płodu.

Stosowanie w okresie karmienia piersią
Nie wiadomo, czy zyprazydon jest wydzielany z mlekiem. W trakcie leczenia zyprazydonem pacjentka nie powinna karmić piersią. Jeśli leczenie jest konieczne, należy przerwać karmienie piersią.

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

Produkt Vikolus ma niewielki do umiarkowanego wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn. Zyprazydon może powodować senność i pacjenci zamierzający prowadzić pojazdy lub obsługiwać maszyny, powinni zachować należytą uwagę.

4.8 Działania niepożądane

W badaniach klinicznych podawano doustnie zyprazydon grupie około 6 500 pacjentów (patrz punkt 5.1). Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi w badaniach klinicznych dotyczących schizofrenii były sedacja i akatyzja. W badaniach klinicznych dotyczących zaburzeń afektywnych dwubiegunowych, najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi były sedacja, akatyzja, zaburzenia pozapiramidowe i zawroty głowy.

Poniższa lista zawiera działania niepożądane zebrane z wyników badań krótkoterminowych (4-6 tygodni), z zastosowaniem stałej dawki u pacjentów ze schizofrenią oraz badań krótkoterminowych (3 tygodnie), z zastosowaniem zmiennej dawki u pacjentów z zaburzeniami afektywnymi dwubiegunowymi. Działania te miały możliwy lub prawdopodobny związek z leczeniem zyprazydonem, a ich częstość była większa niż podczas podawania placebo.

Wszystkie działania niepożądane zostały wymienione zgodnie z klasyfikacją organów i narządów i częstością występowania: bardzo często (≥1/10), często (≥1/100 do <1/10), niezbyt często (≥1/1 000 do <1/100), rzadko (≥1/10 000 do <1/1 000).

W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania, objawy niepożądane wymienione są zgodnie ze zmniejszającą się ciężkością.

Działania niepożądane wymienione poniżej mogą być także związane z chorobą podstawową i (lub) jednocześnie stosowanymi lekami.

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze
Rzadko: zapalenie błony śluzowej nosa.

Zaburzenia krwi i układu chłonnego
Rzadko: limfopenia.

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania
Niezbyt często: zwiększenie łaknienia.
Rzadko: hipokalcemia.

Zaburzenia psychiczne
Często: niepokój.
Niezbyt często: pobudzenie, lęk, ucisk w gardle, koszmary nocne.
Rzadko: napady paniki, objawy depresji, zwolnienie toku myślenia, zubożenie emocjonalne, brak orgazmu.

Zaburzenia układu nerwowego
Często: dystonia, akatyzja, zaburzenia pozapiramidowe, parkinsonizm (w tym objaw koła zębatego, sztywność, spowolnienie ruchowe, hipokineza), drżenie, zawroty głowy, sedacja, senność, ból głowy.
Niezbyt często: uogólnione drgawki toniczno-kloniczne, późna dyskineza, dyskineza, ślinienie się, ataksja, dyzartria, napady przymusowego patrzenia się z rotacją gałek ocznych, zaburzenia uwagi, nadmierna senność, osłabienie czucia, parestezja, letarg.
Rzadko: kręcz szyi, niedowład, bezruch, wzmożone napięcie, zespół niespokojnych nóg.

Zaburzenia oka
Często: niewyraźne widzenie.
Niezbyt często: światłowstręt.
Rzadko: niedowidzenie, zaburzenie widzenia, świąd oka, suchość oczu.

Zaburzenia ucha i błędnika

Niezbyt często: zawroty głowy, szumy uszne.
Rzadko: ból ucha.

Zaburzenia serca

Niezbyt często: kołatanie serca, tachykardia.

Zaburzenia naczyniowe

Niezbyt często: przełom nadciśnieniowy, nadciśnienie, niedociśnienie ortostatyczne, niedociśnienie.
Rzadko: nadciśnienie skurczowe, nadciśnienie rozkurczowe, wahania ciśnienia tętniczego.

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Niezbyt często: duszność, ból gardła.
Rzadko: czkawka.

Zaburzenia żołądka i jelit

Często: nudności, wymioty, zaparcie, niestrawność, suchość błony śluzowej jamy ustnej, nadmierne wydzielanie śliny.
Niezbyt często: biegunka, dysfagia, zapalenie błony śluzowej żołądka, dyskomfort w obrębie przewodu pokarmowego, obrzęk języka, pogrubienie języka, wzdęcie.
Rzadko: refluks żołądkowo-przełykowy, luźne stolce.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Niezbyt często: pokrzywka, wysypka, wysypka plamisto-grudkowa, trądzik.
Rzadko: łuszczyca, alergiczne zapalenie skóry, łysienie, obrzęk twarzy, rumień, wysypka grudkowa, podrażnienie skóry.

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Często: sztywność mięśniowo-szkieletowa.
Niezbyt często: dyskomfort mięśniowo-szkieletowy, skurcz mięśni, ból kończyn, sztywność stawów.
Rzadko: szczękościsk.

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Rzadko: nietrzymanie moczu, dyzuria.

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi

Rzadko: zaburzenia erekcji, nasilona erekcja, mlekotok, ginekomastia.

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Często: astenia, zmęczenie.
Niezbyt często: dyskomfort w obrębie klatki piersiowej, nieprawidłowy chód, ból, pragnienie.
Rzadko: gorączka, uczucie gorąca.

Badania diagnostyczne

Niezbyt często: zwiększenie stężenia enzymów wątrobowych.
Rzadko: wydłużenie odstępu QT w zapisie EKG, nieprawidłowe badania czynności wątroby, zwiększenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej, zwiększenie liczby eozynofilów.

W krótkoterminowych i długoterminowych badaniach klinicznych dotyczących stosowania zyprazydonu w leczeniu schizofrenii i zaburzeń afektywnych dwubiegunowych, drgawki toniczno-

kloniczne i niedociśnienie występowały niezbyt często, u mniej niż 1% pacjentów leczonych zyprazydonem.

Zyprazydon powoduje niewielkie do umiarkowanego, zależne od dawki, wydłużenie odstępu QT. W badaniach klinicznych u pacjentów ze schizofrenią wydłużenie o 30 do 60 ms obserwowano w 12,3% (976/7941) zapisów EKG w grupie leczonej zyprazydonem i w 7,5% (73/975) zapisów EKG w grupie pacjentów otrzymujących placebo. Wydłużenie o ponad 60 ms obserwowano odpowiednio u 1,6% (128/7941) i 1,2% (12/975) pacjentów otrzymujących zyprazydon i placebo. Przypadki wydłużenia odstępu QT powyżej 500 ms zaobserwowano w sumie u 3 z 3266 (0,1%) pacjentów otrzymujących zyprazydon i u 1 z 538 (0,2%) pacjentów otrzymujących placebo. Porównywalne wnioski otrzymano w badaniach klinicznych dotyczących pacjentów z zaburzeniem afektywnym dwubiegunowym.

W badaniach klinicznych, w czasie długotrwałego leczenia podtrzymującego schizofrenii, u pacjentów stosujących zyprazydon stwierdzano czasami zwiększenie stężenia prolaktyny, u większości z nich jednak wartości te powracały do normy bez przerwania terapii. Ponadto możliwe objawy kliniczne (tj. ginekomastia i powiększenie sutków) występowały rzadko.

Podczas stosowania leków przeciwpsychotycznych obserwowano incydenty żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej, w tym zator płucny i zakrzepicę żył głębokich – częstość nieznana.

Po wprowadzeniu na rynek
Poniższa tabela działań niepożądanych została opracowana na podstawie doświadczeń z badań po wprowadzeniu zyprazydonu na rynek:

Klasyfikacja narządów i organów	**Działania niepożądane**
Zaburzenia układu immunologicznego	Reakcja anafilaktyczna
Zaburzenia psychiczne	Bezsenność; mania lub hipomania
Zaburzenia układu nerwowego	Złośliwy zespół neuroleptyczny, zespół serotoninowy (patrz punkt 4.5)
Zaburzenia serca	*Torsade de pointes* (patrz punkt 4.4)
Zaburzenia naczyniowe	Omdlenie
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Nadwrażliwość, obrzęk naczynioruchowy
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Priapizm

4.9 Przedawkowanie

Doświadczenia dotyczące przedawkowania zyprazydonu są ograniczone. Największa potwierdzona jednorazowo przyjęta dawką zyprazydonu to 12 800 mg. W tym przypadku obserwowano objawy pozapiramidowe i wydłużenie odstępu QT o 446 ms (bez powikłań ze strony serca). Ogólnie najczęściej występującymi objawami są: objawy pozapiramidowe, senność, drżenie i niepokój.

Możliwość wystąpienia stanów przymglenia świadomości, drgawek lub reakcji dystonicznych w obrębie głowy i szyi, będących skutkiem przedawkowania leku, mogą stworzyć zagrożenie zaaspirowania treści żołądkowej w razie wywołania wymiotów. Należy natychmiast podjąć monitorowanie czynności układu krążenia z ciągłym monitorowaniem elektrokardiograficznym w celu wykrycia możliwych zaburzeń rytmu serca. Brak specyficznego antidotum na zyprazydon.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwpsychotyczne, pochodne indolu. Kod ATC: N05A E04.

Zyprazydon ma duże powinowactwo do receptorów dopaminergicznych typu 2 (D_2) i wyraźnie większe powinowactwo do receptorów serotoninergicznych typu 2_A ($5HT_{2A}$). W badaniach z zastosowaniem metody pozytronowej tomografii emisyjnej (PET) stwierdzono, że 12 godzin

po zastosowaniu pojedynczej dawki zyprazydonu 40 mg blokada obejmowała ponad 80% receptorów typu $5HT_{2A}$ oraz ponad 50% receptorów typu D_2. Zyprazydon działa także na receptory serotoninergiczne $5HT_{2C}$, $5HT_{1D}$ i $5HT_{1A}$, przy czym jego powinowactwo do miejsc wiążących tych receptorów jest takie samo jak powinowactwo do receptora typu D_2 lub większe. Zyprazydon wykazuje umiarkowane powinowactwo do neuronalnych transporterów serotoniny i norepinefryny. Zyprazydon wykazuje również umiarkowane powinowactwo do receptorów histaminowych typu H_1 i receptorów typu $alfa_1$. Zyprazydon nie wykazuje istotnego powinowactwa do receptorów muskarynowych typu M_1.

Zyprazydon wykazywał działanie antagonistyczne zarówno w stosunku do receptorów serotoninergicznych 2_A ($5HT_{2A}$), jak i receptorów dopaminergicznych typu 2 (D_2). Uważa się, że działanie przeciwpsychotyczne jest częściowo spowodowane skojarzeniem powyższych aktywności antagonistycznych. Zyprazydon jest ponadto silnym antagonistą receptorów $5HT_{2C}$ i $5HT_{1D}$ oraz agonistą receptorów $5HT_{1A}$, hamuje także neuronalny wychwyt zwrotny norepinefryny i serotoniny.

Dalsze informacje dotyczące badań klinicznych

Schizofrenia
W 52-tygodniowym badaniu zyprazydon okazał się skutecznym lekiem w terapii podtrzymującej u pacjentów, u których na początku leczenia wystąpiła reakcja na lek: nie wykazano wyraźnej zależności pomiędzy dawką leku a odpowiedzią kliniczną w różnych grupach pacjentów otrzymujących zyprazydon. W badaniu, w którym brali udział pacjenci prezentujący zarówno objawy pozytywne jak i negatywne, zyprazydon okazał się skuteczny w zapobieganiu obydwu rodzajom objawów.

Częstość zwiększania się masy ciała, opisywanego jako działanie niepożądane w badaniach krótkoterminowych (4-6 tygodni) u pacjentów ze schizofrenią, była niewielka i taka sama w grupie otrzymującej zyprazydon i placebo (w obu 0,4%). W badaniu trwającym rok, kontrolowanym placebo, obserwowano średni ubytek masy ciała o 1-3 kg w grupie leczonej zyprazydonem w porównaniu z 3 kg w grupie otrzymującej placebo.

W badaniu porównawczym u pacjentów ze schizofrenią, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, dokonywano pomiarów masy ciała, stężenia insuliny na czczo, cholesterolu całkowitego i trójglicerydów oraz wskaźnika oporności na insulinę (IR). U pacjentów otrzymujących zyprazydon nie obserwowano istotnych odchyleń od wartości początkowych w żadnym z wyżej wymienionych parametrów.

Zaburzenia afektywne dwubiegunowe
Skuteczność zyprazydonu w leczeniu manii została ustalona w dwóch kontrolowanych placebo, prowadzonych metodą podwójnej ślepej próby, trwających 3 tygodnie badaniach klinicznych, w których porównywano zyprazydon do placebo oraz w jednym prowadzonym metodą podwójnej ślepej próby, trwającym 12 tygodni badaniu, w którym porównywało zyprazydon z haloperydolem i placebo. Badania te obejmowały około 850 pacjentów z objawami wg DSM-IV zaburzeń afektywnych dwubiegunowych typu I z ostrym lub mieszanym epizodem, z objawami psychotycznymi lub bez nich. Początkowo w badaniach objawy psychotyczne występowały u 49,7%, 34,7% lub 34,9% pacjentów. Skuteczność oszacowano z zastosowaniem skali MRS (ang. Mania Rating Scale). Skala CGI-S (ang. Clinical Global Impression-Severity) była albo równie podstawowym, albo drugim kluczowym parametrem oceny skuteczności w tych badaniach. Leczenie zyprazydonem (40-80 mg dwa razy na dobę, średnia dawka dobowa 120 mg) dało w efekcie statystycznie znacząco większą poprawę wyników w obu skalach MRS i CGI-S w czasie ostatniej wizyty (po 3 tygodniach) w porównaniu z placebo. W trwającym 12 tygodni badaniu, leczenie haloperydolem (średnia dawka dobowa 16 mg) powodowało znacząco większe zmniejszenie wyników w skali MRS w porównaniu z zyprazydonem (średnia dawka dobowa 121 mg). Zyprazydon wykazywał porównywalną skuteczność do haloperydolu pod względem proporcji pacjentów, u których reakcja na leczenie utrzymywała się od 3 do 12 tygodni.

Brak długoterminowych badań klinicznych dotyczących skuteczności zyprazydonu w zapobieganiu nawrotom objawów maniakalnych (depresyjnych).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie
Po podaniu doustnym wielokrotnej dawki zyprazydonu w czasie posiłków stwierdzono, że największe stężenie w surowicy obserwuje się zwykle po 6-8 godzinach od przyjęcia leku. Bezwzględna biodostępność biologiczna po posiłku dawki 20 mg wynosi 60%. Badania farmakokinetyczne pokazują, że biodostępność zyprazydonu podanego z posiłkiem zwiększa się do 100%. Dlatego zaleca się, aby zyprazydon przyjmować z posiłkiem.

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

Metabolizm i eliminacja
Średni okres półtrwania zyprazydonu po podaniu doustnym wynosi 6,6 godziny. Stan stacjonarny jest osiągany zwykle w ciągu 1-3 dni. Średni klirens zyprazydonu po podaniu dożylnym wynosi 5 ml/min/kg. Około 20% dawki jest wydalana z moczem, a ok. 66% wydalana z kałem.

Zyprazydon wykazuje liniową kinetykę w przedziale dawek terapeutycznych 20 do 80 mg, podawanych dwa razy na dobę po posiłku.

Zyprazydon po podaniu doustnym podlega intensywnym przemianom metabolicznym i tylko niewielka część leku wydalana jest z moczem (<1%) i kałem (<4%) w postaci niezmienionej. Zyprazydon jest przede wszystkim eliminowany w trzech szlakach metabolicznych, w których powstają cztery główne metabolity występujące we krwi: sulfotlenek benzoizotiazolopiperazyny (BITP), sulfon BITP, sulfotlenek zyprazydonu i S-metylodihydrozyprazydonu. W surowicy niezmieniony zyprazydon stanowi około 44% całkowitej ilości związków pochodzących z substancji czynnej.

Badania *in vivo* świadczą, że przekształcenie do S-metylodihydrozyprazydonu jest główną drogą przemiany zyprazydonu. Badania *in vitro* wskazują, że metabolit ten powstaje w wyniku redukcji katalizowanej przez oksydazę aldehydową, a następnie S-metylacji. Zachodzi również utlenianie głównie poprzez CYP3A4 i prawdopodobnie z udziałem CYP1A2.

Podczas badań *in vitro* wykazano, że zyprazydon, S-metylodihydrozyprazydon i sulfotlenek zyprazydonu mają wpływ na wydłużenie odstępu QT. S-metylodihydrozyprazydon jest wydalany głównie z kałem w wydzielanej żółci, z niewielkim udziałem metabolizmu katalizowanego przez izoenzym CYP3A4. Sulfotlenek zyprazydonu jest eliminowany w wyniku wydzielania nerkowego i wtórnego metabolizmu katalizowanego przez izoenzym CYP3A4.

Szczególne grupy pacjentów
Farmakokinetyczne badania przesiewowe nie wykazały istotnych różnic w farmakokinetyce leku u palaczy tytoniu i u osób niepalących.

Nie obserwowano istotnych klinicznie różnic w farmakokinetyce leku u pacjentów w różnym wieku i różnej płci.

Biorąc pod uwagę fakt, że klirens nerkowy nieznacznie wpływa na ogólny klirens, obserwowano, że nie zwiększał się on wraz ze zwiększonym narażeniem na zyprazydon, podczas podawania leku pacjentom z zaburzeniami czynności nerek o różnym nasileniu. Narażenie u pacjentów z lekką (klirens kreatyniny 30-60 ml/min), umiarkowaną (klirens kreatyniny 10-29 ml/min) i ciężką niewydolnością (stan wymagający dializy) wynosiło odpowiednio 146%, 87% i 75% narażenia zdrowych pacjentów (klirens kreatyniny >70 ml/min) po podaniu doustnym 20 mg dwa razy na dobę przez 7 dni. Nie wiadomo czy stężenie metabolitów w osoczu zwiększa się u tych pacjentów.

U pacjentów z lekką do umiarkowanej (stopień A lub B w klasyfikacji Child-Pugh) niewydolnością wątroby w przebiegu marskości, stężenie zyprazydonu w surowicy po podaniu doustnym było o 30% większe, a okres półtrwania o 2 godziny dłuższy niż u pozostałych pacjentów. Nieznany jest wpływ niewydolności wątroby na stężenia metabolitów w surowicy.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, wynikające z przeprowadzonych standardowych badań farmakologii bezpieczeństwa, genotoksyczności i rakotwórczości, nie wykazały specjalnych zagrożeń dla ludzi. W badaniach nad wpływem leku na rozrodczość u szczurów i królików nie wykazano właściwości teratogennych zyprazydonu. Niekorzystny wpływ na płodność oraz zmniejszenie masy ciała noworodków obserwowano po zastosowaniu dawek toksycznych dla samic. Zwiększona śmiertelność okołoporodowa oraz opóźniony rozwój młodych występowały wówczas, gdy stężenia zyprazydonu w osoczu samic były porównywalne do maksymalnych stężeń u ludzi otrzymujących dawki terapeutyczne.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Zawartość kapsułki
Magnezu stearynian
Krzemionka koloidalna bezwodna
Kroskarmeloza sodowa
Skrobia żelowana, kukurydziana

Osłonka kapsułki - korpus i wieczko
Tytanu dwutlenek (E171)
Żelatyna

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry OPA/Aluminium/PVC/Aluminium, w tekturowym pudełku.
Pojemnik HDPE z wieczkiem LDPE, pierścieniem gwarancyjnym i środkiem pochłaniającym wilgoć.

Wielkości opakowań

Blistry zawierające 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98 i 100 kapsułek twardych.
Pojemnik zawierający 100 kapsułek twardych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania

Brak specjalnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Sigillata Limited
Suite 23, Park Royal House,
23 Park Royal Road, London NW10 7JH
Wielka Brytania

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

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

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO