

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Zeldox, 20 mg, kapsułki
Zeldox, 40 mg, kapsułki
Zeldox, 60 mg, kapsułki
Zeldox, 80 mg, kapsułki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda kapsułka zawiera jednowodny chlorowodorek zyprazydonu w ilości równoważnej 20 mg, 40 mg, 60 mg lub 80 mg zyprazydonu (*Ziprasidonum*).

Substancje pomocnicze:

Każda kapsułka 20 mg zawiera 66,1 mg laktozy jednowodnej.

Każda kapsułka 40 mg zawiera 87,83 mg laktozy jednowodnej.

Każda kapsułka 60 mg zawiera 131,74 mg laktozy jednowodnej.

Każda kapsułka 80 mg zawiera 175,65 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka

20 mg – Nr 4, niebiesko-białe kapsułki oznaczone napisami „Pfizer” i ZDX 20

40 mg – Nr 4, niebieskie kapsułki oznaczone napisami „Pfizer” i ZDX 40

60 mg – Nr 3, białe kapsułki oznaczone napisami „Pfizer” i ZDX 60

80 mg – Nr 2, niebiesko-białe kapsułki oznaczone napisami „Pfizer” i ZDX 80

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Zyprazydon jest wskazany w leczeniu schizofrenii u dorosłych.

Zyprazydon jest wskazany w leczeniu epizodu manii lub epizodu mieszanego o umiarkowanym nasileniu w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej u dorosłych oraz dzieci i młodzieży w wieku od 10. do 17. roku życia (zapobieganie epizodom choroby afektywnej dwubiegunowej nie zostało ustalone, patrz punkt 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Stosowanie u dorosłych

Zalecana dawka w ostrych stanach występujących w schizofrenii i chorobie afektywnej dwubiegunowej wynosi 40 mg dwa razy na dobę. Produkt leczniczy przyjmuje się w czasie posiłku. W zależności od stanu klinicznego pacjenta dawka dobową może być następnie zwiększona maksymalnie do 80 mg dwa razy na dobę. Jeżeli jest to wskazane, największa zalecana dawka może być stosowana już od trzeciej doby leczenia.

Jest szczególnie istotne, aby nie przekraczać maksymalnej dawki produktu leczniczego, ponieważ nie potwierdzono bezpieczeństwa zyprazydonu w dawkach powyżej 160 mg/dobę, a stosowanie produktu leczniczego wykazuje związek z zależnym od dawki wydłużeniem odstępu QT (patrz punkty 4.3 i 4.4).

W leczeniu podtrzymującym u pacjentów ze schizofrenią należy stosować najmniejszą skuteczną dawkę zyprazydonu; w wielu przypadkach wystarcza dawka 20 mg dwa razy na dobę.

Stosowanie u pacjentów w podeszłym wieku

Stosowanie mniejszej dawki początkowej nie jest rutynowo wskazane, jednak należy rozważyć takie postępowanie u pacjentów w wieku powyżej 65 lat, jeśli istnieje uzasadnienie kliniczne.

Stosowanie u pacjentów z zaburzoną czynnością nerek

Nie ma konieczności dostosowywania dawki produktu leczniczego u pacjentów z zaburzoną czynnością nerek (patrz punkt 5.2).

Stosowanie u pacjentów z zaburzoną czynnością wątroby

U pacjentów z niewydolnością wątroby, należy rozważyć stosowanie mniejszych dawek produktu leczniczego (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Stosowanie u dzieci i młodzieży

Choroba afektywna dwubiegunowa:

Zalecana dawka w leczeniu stanów ostrych w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej u pacjentów pediatrycznych (w wieku od 10. do 17. roku życia) to 20 mg przyjęte w pojedynczej dawce dobowej podczas posiłku w pierwszym dniu leczenia. W kolejnych dniach zyprazydon powinien być podawany podczas posiłków w dwóch dawkach podzielonych, przy czym dawkę dobową należy stopniowo zwiększać przez okres 1-2 tygodni, aż do osiągnięcia docelowych wartości w granicach 120-160 mg/dobę u pacjentów o masie ciała ≥ 45 kg lub 60-80 mg/dobę u pacjentów o masie ciała < 45 kg.

W późniejszym okresie dawkowanie powinno być dobierane na podstawie indywidualnego stanu klinicznego w zakresie 80-160 mg/dobę u pacjentów o masie ciała ≥ 45 kg lub 40-80 mg/dobę u pacjentów o masie ciała < 45 kg. W badaniu klinicznym dopuszczano nierównomierne rozłożenie wielkości dawek podzielonych, przy czym poranna dawka produktu leczniczego była o 20 mg lub 40 mg mniejsza od dawki wieczornej (patrz punkty 4.4, 5.1 oraz 5.2).

Szczególnie istotne jest, aby nie przekraczać maksymalnej dawki ustalonej na podstawie masy ciała, ponieważ nie potwierdzono profilu bezpieczeństwa zyprazydonu w dawkach większych od dawki maksymalnej (160 mg/dobę dla dzieci o masie ciała ≥ 45 kg i 80 mg/dobę dla dzieci o masie ciała < 45 kg), a zyprazydon wykazuje związek z zależnym od dawki wydłużeniem odstępu QT (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Schizofrenia:

Nie przeprowadzono badań oceniających bezpieczeństwo i skuteczność stosowania zyprazydonu u pacjentów pediatrycznych ze schizofrenią (patrz punkt 4.4).

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną - zyprazydon lub którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Stwierdzone wydłużenie odstępu QT. Wrodzony zespół wydłużonego odstępu QT. Świeży zawał mięśnia sercowego. Niewyrównana niewydolność serca. Zaburzenia rytmu serca leczone lekami przeciwyrytmicznymi klasy IA i III.

Jednoczesne leczenie produktami leczniczymi wydłużającymi odstęp QT, takimi jak: leki przeciwaritmiczne klasy IA i III, trójtlenek arsenu, halofantryna, octan lewometadyli, mezorydazyna, tiorydazyna, pimozyd, sparfloksacyna, gatyfloksacyna, moksyflokscacyna, metylosulfonian dolasetronu, meflokina, sertyndol czy cyzapryd.
(patrz punkty 4.4 oraz 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

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

Odstęp QT

Zyprazydon powoduje niewielkie do umiarkowanego, zależne od dawki, wydłużenie odstępu QT (patrz punkty 4.8 i 5.1).

Zyprazydon nie powinien być stosowany jednocześnie z lekami wydłużającymi odstęp QT (patrz punkty 4.3 i 4.5). Zalecana jest ostrożność u pacjentów z istotną bradykardią. Zaburzenia elektrolitowe, takie jak hipokaliemia i hipomagnezemia, zwiększają ryzyko złośliwych zaburzeń rytmu serca i należy je skorygować przed rozpoczęciem terapii zyprazydonem. U pacjentów ze stabilną chorobą serca przed rozpoczęciem leczenia, należy rozważyć przegląd wyników badań EKG.

W razie wystąpienia objawów, takich jak: kołatanie serca, zawroty głowy, omdlenia czy drgawki, należy brać pod uwagę możliwość złośliwych zaburzeń rytmu serca. Niezbędna jest wówczas ocena kardiologiczna, włącznie z wykonaniem badania EKG. Jeśli odstęp QTc >500 ms, zalecane jest zaprzestanie leczenia (patrz punkt 4.3).

Po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu donoszono o rzadkim występowaniu zaburzeń rytmu serca typu *torsade de pointes* u pacjentów z licznymi współwystępującymi czynnikami ryzyka przyjmujących zyprazydon.

Stosowanie u dzieci i młodzieży

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność zyprazydonu w leczeniu schizofrenii u dzieci i młodzieży nie były badane.

Złośliwy zespół neuroleptyczny (ang. Neuroleptic Malignant Syndrome - NMS)

NMS jest rzadkim, ale potencjalnie śmiertelnym zespołem, który stwierdzano w związku ze stosowaniem przeciwpyschotycznych produktów leczniczych, w tym zyprazydonu. Postępowanie u chorych z NMS powinno obejmować natychmiastowe odstawienie wszystkich przeciwpyschotycznych produktów leczniczych.

Dyskinezy późne

Podczas długotrwałego stosowania zyprazydonu istnieje potencjalne ryzyko dyskinezy późnych i innych późnych zespołów pozapiramidowych. Pacjenci z chorobą afektywną dwubiegunową są szczególnie podatni na wystąpienie tego rodzaju objawów. Zdarzają się one częściej podczas przedłużonego leczenia i u pacjentów w podeszłym wieku. W razie wystąpienia przedmiotowych i podmiotowych objawów dyskinezy późnej należy rozważyć zmniejszenie dawki zyprazydonu lub zaprzestanie stosowania produktu leczniczego.

Drgawki

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

Zaburzona czynność wątroby

Brak doświadczeń dotyczących stosowania zyprazydonu u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby, należy zatem zachować szczególną ostrożność podczas stosowania produktu leczniczego w tej grupie pacjentów (patrz punkty 4.2 i 5.2).

Produkty lecznicze zawierające laktozę

Kapsułka zawiera laktozę, jako substancję pomocniczą (patrz punkt 6.1), dlatego produkt nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Zwiększone ryzyko incydentów ze strony naczyń mózgowych w populacji osób z otępieniem

W randomizowanych, kontrolowanych placebo badaniach klinicznych, obejmujących populację pacjentów z otępieniem stosujących pewne atypowe leki przeciwpsychotyczne, stwierdzono w przybliżeniu trzykrotne zwiększenie ryzyka zdarzeń niepożądanych ze strony naczyń mózgowych. Mechanizm tego zjawiska nie jest znany. Nie można wykluczyć zwiększenia wspomnianego ryzyka w związku ze stosowaniem innych leków przeciwpsychotycznych lub w przypadku innych populacji pacjentów. Produkt Zeldox należy stosować ostrożnie u pacjentów z czynnikami ryzyka udaru mózgu.

Zwiększona śmiertelność u osób w wieku podeszłym z otępieniem

Dane z dwóch dużych obserwacyjnych badań wskazują, że u osób w podeszłym wieku z otępieniem stosowanie leków przeciwpsychotycznych wiąże się z niewielkim zwiększeniem ryzyka zgonu w porównaniu z pacjentami nieprzyjmującymi takich leków. Brak jest wystarczających danych, aby oszacować dokładnie to ryzyko, nie jest również znana przyczyna jego zwiększenia.

Produkt Zeldox nie jest zarejestrowany do stosowania w leczeniu związanych z otępieniem zaburzeń zachowania.

Żyłna choroba zakrzepowo-zatorowa

Podczas stosowania leków przeciwpsychotycznych obserwowano przypadki żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ang. *Venous Thromboembolism* - VTE). Ponieważ u pacjentów otrzymujących leki przeciwpsychotyczne występuje zwiększone ryzyko wystąpienia VTE, przed rozpoczęciem oraz w trakcie leczenia należy ustalać wszelkie możliwe czynniki ryzyka VTE i podejmować działania profilaktyczne.

Priapizm

Podczas stosowania leków przeciwpsychotycznych, w tym zyprazydonu, opisywano przypadki priapizmu. To działanie niepożądane, tak jak to jest w przypadku innych leków psychotropowych, nie wydaje się być zależne od dawki i nie jest skorelowane z czasem trwania leczenia.

Hiperprolaktynemia

Tak, jak w przypadku innych leków, antagonistów receptorów dopaminowych D₂, zyprazydon może zwiększać stężenie prolaktyny. Podczas stosowania produktów zwiększających stężenie prolaktyny opisywano takie zaburzenia, jak: mlekotok, brak miesiączki, ginekomastia oraz impotencja. U dzieci i młodzieży zwiększone stężenie prolaktyny może wywołać opóźnienie wzrostu i dojrzewania płciowego. Długo utrzymująca się hiperprolaktynemia może prowadzić do wtórnej niedoczynności gonad, zmniejszenia gęstości mineralnej kości i zwiększenia ryzyka złamań.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań określających zależności farmakokinetyczne i farmakodynamiczne między zyprazydonem i innymi produktami leczniczymi wydłużającymi odstęp QT. Nie można więc wykluczyć addytywnego efektu jednoczesnego stosowania zyprazydonu i tych produktów leczniczych. Nie należy zatem podawać zyprazydonu z produktami leczniczymi, które powodują wydłużenie odstępu QT, takimi jak: leki przeciwarytmiczne klasy IA i III, trójtlenek arsenu, halofantryna, octan lewometadyłu, mezorydazyna, tiorydazyna, pimozyd, sparfloksacyna,

gatyfloksacyna, moksyflokscacyna, metylosulfonian dolasetronu, meflokina, sertyndol czy cyzapryd (patrz punkt 4.3).

Nie przeprowadzono badań nad możliwymi interakcjami zyprazydonu z innymi produktami leczniczymi u dzieci.

Produkty lecznicze działające na ośrodkowy układ nerwowy/alkohol

Biorąc pod uwagę główny mechanizm działania zyprazydonu, należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania produktów leczniczych działających ośrodkowo i alkoholu.

Wpływ zyprazydonu na inne produkty lecznicze

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

Doustne środki antykoncepcyjne – stosowanie zyprazydonu nie miało istotnego wpływu na farmakokinetykę składników estrogenowych (etynyloestradiol, substrat CYP3A4) lub progesteronowych produktów antykoncepcyjnych.

Lit – jednoczesne podawanie zyprazydonu nie miało wpływu na farmakokinetykę związków litu.

Ponieważ stosowanie zarówno zyprazydonu, jak i litu wiąże się ze zmianami przewodnictwa w sercu, skojarzenie tych dwóch leków może stwarzać ryzyko interakcji farmakodynamicznych, w tym zaburzeń rytmu. Jednakże w kontrolowanych badaniach klinicznych skojarzenie zyprazydonu i litu nie wykazało zwiększonego ryzyka klinicznego, w porównaniu z samym zyprazydonem.

Istnieją tylko ograniczone dane dotyczące równoczesnego stosowania zyprazydonu ze stabilizatorem nastroju - karbamazepiną.

Interakcja farmakokinetyczna zyprazydonu z walproinianem jest mało prawdopodobna ze względu na brak wspólnego szlaku metabolicznego dla tych dwóch leków. W kontrolowanych badaniach klinicznych skojarzenie zyprazydonu i walproinianu nie miało wpływu na średnie terapeutyczne stężenie walproinianu.

Wpływ innych produktów leczniczych na zyprazydon

Inhibitor CYP3A4 - ketokonazol (400 mg/dobę) zwiększał stężenia zyprazydonu w surowicy o <40%. Stężenia w surowicy S-metylodihydrozyprazydonu i sulfotlenku zyprazydonu w czasie spodziewanego T_{max} zyprazydonu zwiększyły się odpowiednio o 55% i 8%. Nie obserwowano dodatkowego wydłużenia odstępu QTc. Zmiany w farmakokinetyce zyprazydonu spowodowane przez jednoczesne podawanie silnych inhibitorów CYP3A4 nie wydają się mieć znaczenia klinicznego, nie ma zatem potrzeby dostosowywania dawki.

Leczenie karbamazepiną w dawce 200 mg dwa razy na dobę przez 21 dni, powodowało zmniejszenie ekspozycji na zyprazydon o około 35%.

Brak danych dotyczących jednoczesnego stosowania walproinianu.

Leki zobojętniające sok żołądkowy – podanie po posiłku wielokrotnych dawek leków zobojętniających, zawierających glin i magnez, czy cymetydyny, nie miało istotnego klinicznie wpływu na farmakokinetykę zyprazydonu.

Serotonergiczne produkty lecznicze

W pojedynczych przypadkach donoszono o występowaniu zespołu serotoninowego związanego z leczniczym stosowaniem zyprazydonu w skojarzeniu z innymi serotonergicznymi produktami

lecznictwymi, takimi jak produkty lecznicze z grupy SSRI (patrz punkt 4.8). Do objawów zespołu serotoninowego mogą należeć: splątanie, pobudzenie, gorączka, zwiększona potliwość, ataksja, nasilone reakcje na bodźce, mioklonie i biegunka.

Wiązanie z białkami

Zyprazydon wiąże się w wysokim stopniu z białkami osocza. Badania *in vitro* wskazują, że wiązanie z białkami osocza nie ulega zmianie podczas podawania warfaryny czy propranololu - dwóch leków silnie wiążących białka. Zyprazydon nie wpływa na wiązania tych leków w ludzkim osoczu. Ewentualne interakcje między zyprazydonem a innymi produktami leczniczymi, polegające na wypieraniu, nie są zatem prawdopodobne.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Badania toksykologiczne na zwierzętach wykazały niepożądany wpływ zyprazydonu na układ rozrodczy w dawkach powodujących toksyczność i (lub) sedację u samic. Nie stwierdzono działania teratogennego (patrz punkt 5.3).

Ciąża

Nie przeprowadzono badań u kobiet w okresie ciąży. Kobietom w wieku rozrodczym, otrzymującym zyprazydon, należy zalecić stosowanie odpowiedniej metody antykoncepcji. Doświadczenie dotyczące ludzi jest ograniczone, nie zaleca się zatem stosowania zyprazydonu u kobiet w ciąży, chyba że oczekiwana korzyść dla matki przewyższa potencjalne ryzyko dla płodu.

Leki przeciwpsychotyczne: Noworodki, poddane działaniu leków przeciwpsychotycznych, w tym zyprazydonu, przyjmowanych przez matki w trzecim trymestrze ciąży, są narażone na ryzyko wystąpienia działań niepożądanych, obejmujących objawy pozapiramidowe i (lub) objawy odstawienia po porodzie, które mogą różnić się stopniem ciężkości i czasem trwania. Zgłaszano przypadki pobudzenia, wzmoczonego napięcia lub obniżonego napięcia mięśniowego, drżenia, senności, niewydolności oddechowej i zaburzeń karmienia. W związku z tym, noworodki powinny być starannie monitorowane.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy zyprazydon przenika do mleka ludzkiego. W trakcie terapii zyprazydonem pacjentki nie powinny karmić piersią. Jeśli leczenie jest konieczne, należy przerwać karmienie piersią.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Zyprazydon może wywoływać senność i wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Pacjentów, którzy zamierzają prowadzić pojazdy lub obsługiwać maszyny, należy poinformować o możliwości wystąpienia takiego wpływu.

4.8 Działania niepożądane

Doustną postać zyprazydonu podawano w badaniach klinicznych u około 6500 osób dorosłych (patrz punkt 5.1). Do najczęstszych działań niepożądanych obserwowanych w badaniach klinicznych dotyczących schizofrenii należały uspokojenie i akatyzyja. W badaniach klinicznych dotyczących choroby afektywnej dwubiegunowej najczęstszymi działaniami niepożądanymi były: uspokojenie, akatyzyja, objawy pozapiramidowe i zawroty głowy.

Poniższa tabela zawiera działania niepożądane zaobserwowane w połączonych badaniach krótkoterminowych (4-6 tygodni) z użyciem stałej dawki produktu leczniczego u pacjentów ze schizofrenią oraz krótkoterminowych (3 tygodnie) z zastosowaniem zmiennej dawki u pacjentów z chorobą afektywną dwubiegunową. Wystąpienie tych działań miało prawdopodobny lub możliwy związek z leczeniem zyprazydonem, a ich częstość była większa niż w grupie placebo. Dodatkowe działania niepożądane zaobserwowane po wprowadzeniu produktu do obrotu, zakwalifikowano do grupy o nieznanym częstości i oznaczono kursywą poniżej.

Wszystkie działania niepożądane zostały podzielone według klasy i częstości 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 $<1/1\ 000$); bardzo rzadko ($<1/10\ 000$); częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Występowanie niżej wymienionych działań niepożądanych może być związane z chorobą podstawową i (lub) być wynikiem jednoczesnego stosowania innych produktów leczniczych.

Klasyfikacja układów i narządów Częstość	Działania niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	
Rzadko	Nieżyt nosa
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
Niezbyt często	Zwiększenie apetytu
Rzadko	Hipokalcemia
Zaburzenia psychiczne	
Często	Niepokój ruchowy
Niezbyt często	Pobudzenie, lęk, uczucie ucisku w gardle, koszmary senne
Rzadko	Napady paniki, objawy depresyjne, spowolnienie umysłowe, spłylenie afektu, anorgazmia
Częstość nieznana	Bezsennaść, mania / hipomania
Zaburzenia układu nerwowego	
Często	Dystonia, akatyzyja, zaburzenia pozapiramidowe, parkinsonizm (w tym objaw koła zębatego, spowolnienie ruchowe, hipokineza), drżenie, zawroty głowy, uspokojenie, senność, bóle głowy
Niezbyt często	Uogólnione drgawki toniczno-kloniczne, dyskinezy późne, dyskinezy, ślinienie się, ataksja, zaburzenia mowy, napady przymusowego patrzenia z rotacją gałek ocznych, zaburzenia koncentracji, nadmierna potrzeba snu, niedoczulica, parestezja, letarg
Rzadko	Kręcz szyi, niedowład, bezruch, wzmożone napięcie, zespół niespokojnych nóg
Częstość nieznana	Złośliwy zespół neuroleptyczny, zespół serotoninowy (patrz punkt 4.5), porażenie mięśni twarzy
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	
Rzadko	Limfopenia, zwiększenie liczby eozynofiliów
Zaburzenia serca	
Niezbyt często	Kołatanie serca, tachykardia
Rzadko	Wydłużenie odstępu QT
Częstość nieznana	Zaburzenia rytmu typu <i>torsade de pointes</i> (patrz punkt 4.4)
Zaburzenia oka	
Często	Niewyraźne widzenie
Niezbyt często	Światłowstręt
Rzadko	Niedowidzenie, zaburzenia widzenia, świąd oczu, suchość oczu
Zaburzenia ucha i błędnika	
Niezbyt często	Zawroty głowy, szum uszny
Rzadko	Ból ucha
Zaburzenia naczyniowe	
Niezbyt często	Przełom nadciśnieniowy, nadciśnienie tętnicze, niedociśnienie ortostatyczne, niedociśnienie tętnicze
Rzadko	Nadciśnienie skurczowe, nadciśnienie rozkurczowe, zmienne ciśnienie tętnicze
Częstość nieznana	Omdlenia, żylna choroba zakrzepowo-zatorowa
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	

Niezbyt często	Duszność, ból gardła
Rzadko	Czkawka
Zaburzenia żołądka i jelit	
Często	Nudności, wymioty, zaparcia, niestrawność, suchość błony śluzowej jamy ustnej, nadmierne wydzielanie śliny
Niezbyt często	Biegunka, zaburzenia połykania, zapalenie błony śluzowej żołądka, uczucie dyskomfortu w jamie brzusznej, obrzęk języka, pogrubienie języka, wzdęcia
Rzadko	Refluks żołądkowo-przełykowy, luźne stolce
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Niezbyt często	Pokrzywka, wysypka, wysypka grudkowo-plamkowa, trądzik
Rzadko	Łuszczyca, alergiczne zapalenie skóry, łysienie, obrzęk twarzy, rumień, wysypka grudkowa, podrażnienie skóry
Częstość nieznana	<i>Nadwrażliwość, obrzęk naczyńioruchowy</i>
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	
Często	Sztywność mięśniowo-szkieletowa
Niezbyt często	Dyskomfort mięśniowo-szkieletowy, skurcze mięśniowe, bóle kończyn, sztywność stawów
Rzadko	Szczękościsk
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	
Rzadko	Nietrzymanie moczu, dyzuria
Częstość nieznana	Mimowolne oddawanie moczu
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	
Rzadko	Zaburzenia erekcji, wzmożone erekcje, mlekotok, ginekomastia
Częstość nieznana	Priapizm
Zaburzenia układu immunologicznego	
Częstość nieznana	Reakcje anafilaktyczne
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	
Niezbyt często	Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych
Rzadko	Nieprawidłowe wyniki testów czynności wątroby
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Często	Oslabienie, uczucie zmęczenia
Niezbyt często	Dyskomfort w klatce piersiowej, zaburzenia chodu, ból, uczucie pragnienia
Rzadko	Gorączka, uczucie gorąca
Badania diagnostyczne	
Rzadko	Zwiększenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej we krwi
Ciąża, połóg i okres okołoporodowy	
Częstość nieznana	Noworodkowy zespół odstawienia leku (patrz punkt 4.6)

W krótkoterminowych i długoterminowych badaniach klinicznych, dotyczących stosowania zyprazydonu w leczeniu schizofrenii i choroby afektywnej dwubiegunowej, drgawki toniczno-kloniczne i niedociśnienie tętnicze występowały niezbyt często, u mniej niż 1% pacjentów leczonych zyprazydonem.

Zyprazydon powoduje niewielkie do umiarkowanego, zależne od dawki, wydłużenie odstępu QT (patrz punkt 5.1). W badaniach klinicznych nad stosowaniem zyprazydonu w leczeniu schizofrenii wydłużenie o 30 do 60 ms obserwowano w 12,3% (976/7941) zapisów EKG w grupie leczonych 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 QTc powyżej 500 ms zaobserwowano u 3 z 3266 (0,1%) pacjentów otrzymujących zyprazydon i u 1 z 538 (0,2%) pacjentów otrzymujących placebo. Podobne wyniki obserwowano w badaniach klinicznych dotyczących pacjentów z chorobą afektywną dwubiegunową.

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. Co więcej, potencjalne objawy kliniczne (np. ginekomastia i powiększenie sutków) występowały rzadko.

Dzieci i młodzież z chorobą afektywną dwubiegunową

W badaniach klinicznych (patrz punkt 5.1) zyprazydon w postaci doustnej podawano 267 pacjentom pediatrycznym z chorobą afektywną dwubiegunową. W badaniu kontrolowanym placebo, do najczęstszych działań niepożądanych (zgłaszanych z częstością >10%) należały nadmierne uspokojenie (sedacja), senność, ból głowy, zmęczenie, nudności oraz zawroty głowy. Częstość, rodzaj oraz nasilenie działań niepożądanych w tej populacji chorych były na ogół podobne do tych stwierdzanych u dorosłych pacjentów z chorobą afektywną dwubiegunową leczonych zyprazydonem.

Prowadzone w ramach badania klinicznego leczenie zyprazydonem u dzieci z chorobą afektywną dwubiegunową wiązało się z łagodnym do umiarkowanego zależnym od dawki wydłużeniem odstępu QT podobnym do obserwowanego w populacji dorosłych. W trakcie kontrolowanych placebo badań klinicznych z udziałem dzieci z chorobą afektywną dwubiegunową nie odnotowano przypadków napadów drgawek toniczno-klonicznych i niedociśnienia tętniczego.

4.9 Przedawkowanie

Doświadczenie kliniczne dotyczące przedawkowania zyprazydonu jest ograniczone. Największa potwierdzona ilość zyprazydonu przyjęta jednorazowo wynosi 12 800 mg. W tym przypadku doniesiono o wystąpieniu objawów pozapiramidowych i odstępu QTc wynoszącego 446 ms (bez powikłań sercowych). Zasadniczo najczęstszymi objawami przedawkowania są objawy pozapiramidowe, senność, drżenia i lęk.

Możliwość wystąpienia stanów przymglenia świadomości, drgawek lub reakcji dystonicznych w obrębie głowy i szyi, będących efektem przedawkowania produktu leczniczego, 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. Nie ma swojego antidotum dla zyprazydonu.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

Zyprazydon ma duże powinowactwo do receptorów dopaminergicznych typu 2 (D_2) i wyraźnie większe powinowactwo do receptorów serotonergicznych typu 2_A ($5HT_{2A}$). W badaniach z zastosowaniem metody pozytonowej tomografii emisyjnej (PET) stwierdzono, że 12 godzin po zastosowaniu pojedynczej, doustnej dawki zyprazydonu wynoszącej 40 mg, blokada obejmowała ponad 80% receptorów typu 2_A oraz ponad 50% receptorów typu D_2 . Zyprazydon działa także na receptory serotonergiczne $5HT_{2C}$, $5HT_{1D}$ i $5HT_{1A}$, przy czym jego powinowactwo do miejsc wiążących tych receptorów jest równe lub większe od powinowactwa do receptora typu D_2 . Zyprazydon wykazuje umiarkowane powinowactwo do neuronalnych transporterów serotoniny i norepinefryny. Zyprazydon ma również umiarkowane powinowactwo do receptorów histaminowych typu H_1 i receptorów typu alfa 1. Zyprazydon wykazuje nieistotne powinowactwo do receptorów muskarynowych typu M_1 .

Zyprazydon wykazywał działanie antagonistyczne zarówno w stosunku do receptorów serotonergicznych 2_A ($5HT_{2A}$), jak i receptorów dopaminergicznych typu 2 (D_2). Uważa się, że

działanie terapeutyczne jest częściowo efektem skojarzenia powyższych aktywności antagonistycznych. Zyprazydon jest ponadto silnym antagonistą receptorów 5HT_{2C} i 5HT_{1D} oraz silnym 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 produktem leczniczym w terapii podtrzymującej u pacjentów, którzy wykazali poprawę kliniczną na początku leczenia. Brak wyraźnej zależności między dawką produktu leczniczego 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 wobec obydwu rodzajów objawów.

Częstość zwiększenia masy ciała, opisywana jako działanie niepożądane w badaniach krótkoterminowych dotyczących schizofrenii (4-6 tygodni), była niewielka i taka sama w grupie otrzymującej zyprazydon i placebo (w obu 0,4%). W badaniu trwającym rok, kontrolowanym placebo, obserwowano średnie zmniejszenie masy ciała o 1-3 kg w grupie leczonej zyprazydonem w porównaniu z 3 kg w grupie otrzymującej placebo.

W badaniu porównawczym dotyczącym schizofrenii prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby mierzono masę ciała, stężenia insuliny na czczo, cholesterolu całkowitego i trójglicerydów oraz wskaźnik insulinooporności. U pacjentów otrzymujących zyprazydon nie obserwowano istotnych odchyleń od wartości początkowych w żadnym z wyżej wymienionych parametrów.

Wyniki dużego badania dotyczącego bezpieczeństwa uzyskane po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu:

Przeprowadzono randomizowane badanie porejestacyjne z udziałem 18 239 pacjentów i obserwacją po leczeniu trwającą 1 rok w celu stwierdzenia, czy wpływ zyprazydonu na odstęp QTc wiąże się ze zwiększonym ryzykiem zgonu (z wyłączeniem samobójstw) u chorych na schizofrenię. Wyniki tego badania, przeprowadzonego w warunkach zwykłej praktyki klinicznej, wykazały, że nie ma różnic pod względem śmiertelności z przyczyn innych niż samobójstwo podczas stosowania zyprazydonu i olanzapiny (pierwszorzędowy punkt końcowy). Ponadto badanie nie wykazało różnic w drugorzędowych punktach końcowych, którymi były: śmiertelność całkowita, śmiertelność z powodu samobójstwa i śmiertelność z powodu nagłego zgonu, chociaż w grupie leczonej zyprazydonem zaobserwowano częstsze (lecz nie istotne) występowanie śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych. W grupie otrzymującej zyprazydon zanotowano również statystycznie istotnie częstsze hospitalizacje ogółem, głównie z powodu różnic w liczbie hospitalizacji psychiatrycznych.

Choroba afektywna dwubiegunowa

Skuteczność zyprazydonu w leczeniu epizodu maniakalnego u dorosłych udowodniono w dwóch kontrolowanych placebo prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby 3-tygodniowych badaniach, w których porównywano zyprazydon z placebo oraz w jednym 12-tygodniowym badaniu prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, porównującym zyprazydon z haloperydolem i placebo. Badania te obejmowały około 850 pacjentów, spełniających kryteria DSM-IV choroby afektywnej dwubiegunowej typu I z ostrym epizodem manii lub epizodem mieszanym, z objawami psychotycznymi lub bez tych objawów. Początkowo w badaniach objawy psychotyczne występowały u 49,7%, 34,7% lub 34,9% pacjentów. Skuteczność oceniono za pomocą skali Mania Rating Scale (MRS). W badaniach tych skala Clinical Global Impression-Severity (CGI-S) stanowiła albo jeden z pierwotnych punktów końcowych, albo główny wtórny punkt końcowy. Leczenie zyprazydonem (40-80 mg dwa razy na dobę, średnia dawka dobową 120 mg) doprowadziło do statystycznie znacząco większej poprawy względem placebo zarówno w wynikach skali MRS, jak i CGI-S w czasie ostatniej wizyty (po 3 tygodniach). W 12-tygodniowym badaniu leczenie haloperydolem (w średniej dobowej dawce 16 mg) powodowało istotnie większą redukcję punktacji w skali MRS w porównaniu z wynikami dla grupy zyprazydonu (średnia dobową dawką 121 mg). Zyprazydon wykazywał podobną

do haloperydolu skuteczność, mierzona odsetkiem pacjentów, którzy utrzymali pozytywną odpowiedź na leczenie w okresie od 3 do 12 tygodni.

Skuteczność zyprazydonu w leczeniu choroby afektywnej dwubiegunowej typu I u pacjentów pediatrycznych (w wieku od 10. do 17. roku życia) oceniano w ramach jednego trwającego cztery tygodnie kontrolowanego placebo badania klinicznego (n = 237) z udziałem chorych hospitalizowanych i ambulatoryjnych spełniających kryteria epizodu manii lub epizodu mieszanego w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej typu I według klasyfikacji DSM-IV, z lub bez cech psychozy i u których wyjściowy wynik Y-MRS wynosił ≥ 17 . To kontrolowane placebo, prowadzone metodą podwójnie ślepej próby badanie kliniczne miało na celu porównanie leczenia w systemie elastycznego schematu dawkowania zyprazydonu w postaci doustnej (80-160 mg/dobę (40-80 mg dwa razy na dobę) w dwóch dawkach podzielonych u chorych o masie ciała ≥ 45 kg; 40-80 mg/dobę (20-40 mg dwa razy na dobę) u pacjentów o masie ciała < 45 kg) do placebo. W pierwszym dniu terapii zyprazydon podawano w pojedynczej dawce dobowej wynoszącej 20 mg, którą następnie w kolejnych 1-2 tygodniach zwiększano stopniowo do dwóch dawek podzielonych na dobę, aż do osiągnięcia docelowego zakresu wynoszącego 120-160 mg/dobę u pacjentów o masie ciała ≥ 45 kg lub 60-80 mg/dobę u pacjentów o masie ciała < 45 kg. Dopuszczalne było nierównomierne rozłożenie dawkowania, przy czym poranna dawka była wówczas 20 mg do 40 mg niższa od wieczornej. Wyniki badania wykazały wyższość zyprazydonu nad placebo pod względem stwierdzonej po 4 tygodniach terapii zmiany w ogólnej punktacji skali Y-MRS w stosunku do wartości wyjściowej. W tym badaniu klinicznym średnia wysokość stosowanej dawki dobowej wynosiła 119 mg i 69 mg odpowiednio u chorych o masie ciała ≥ 45 kg oraz < 45 kg.

Bezpieczeństwo zyprazydonu oceniono na grupie 267 pacjentów pediatrycznych (w wieku od 10. do 17. roku życia), którzy uczestniczyli w badaniach klinicznych z różnymi schematami dawkowania produktu leczniczego w chorobie afektywnej dwubiegunowej; ogółem 82 pacjentów pediatrycznych z chorobą afektywną dwubiegunową typu I przyjmowało zyprazydon w postaci doustnej przez co najmniej 180 dni.

W trwającym 4 tygodnie badaniu klinicznym z udziałem pacjentów pediatrycznych z chorobą afektywną dwubiegunową (w wieku od 10. do 17. roku życia) nie wykazano różnicy między zyprazydonem a placebo pod względem średniej zmiany w stosunku do wartości wyjściowych parametrów takich jak: masa ciała, stężenie glukozy we krwi na czczo, stężenie cholesterolu całkowitego, stężenie frakcji LDL cholesterolu i trójglicerydów.

Nie przeprowadzono długoterminowych badań klinicznych prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby oceniających skuteczność i tolerancję zyprazydonu u dzieci i młodzieży.

Nie przeprowadzono długoterminowych badań klinicznych oceniających skuteczność zyprazydonu w zapobieganiu nawrotom objawów manii i (lub) depresji.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie: Po wielokrotnym podaniu doustnym zyprazydonu wraz z posiłkami stwierdzono, że największe stężenie w surowicy obserwuje się zwykle po 6-8 godzinach od przyjęcia produktu leczniczego. Bezwzględna biodostępność biologiczna po posiłku dawki 20 mg wynosi 60%. Badania farmakokinetyki wykazały, że biodostępność zyprazydonu może zwiększać się nawet do 100% w obecności pokarmu. Zaleca się zatem przyjmowanie produktu leczniczego podczas posiłku.

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

Metabolizm i eliminacja: Średni okres półtrwania zyprazydonu po podaniu doustnym wynosi 6,6 godzin. Stan stacjonarny osiągany jest w ciągu 1-3 dni. Średnia wartość klirensu zyprazydonu po podaniu dożylnym wynosi 5 ml/min/kg mc. Około 20% zastosowanej dawki wydalane jest z moczem, około 66% z kałem.

U pacjentów po posiłku zyprazydon wykazuje kinetykę liniową w zakresie dawek terapeutycznych 40-80 mg dwa razy na dobę.

Zyprazydon stosowany doustnie podlega intensywnym przemianom metabolicznym i tylko niewielka ilość produktu leczniczego wydalana jest z moczem (<1%) lub kałem (<4%) w postaci niezmienionej. Zyprazydon jest przekształcany w trzech szlakach metabolicznych do czterech głównych metabolitów występujących we krwi: sulfotlenku benzoizotiazolopiperazyny (BITP), sulfonu BITP, sulfotlenku zyprazydonu i S-metylodihydrozyprazydonu. W surowicy niezmieniony zyprazydon stanowi około 44% całkowitej ilości związków pochodzących z substancji czynnej.

Badania *in vivo* sugerują, że konwersja do S-metylodihydrozyprazydonu jest główną drogą przemiany zyprazydonu. Badania *in vitro* wskazują, że metabolit ten powstaje przez katalizowaną przez oksydazę aldehydową redukcję, a następnie S-metylację. Zachodzi również utlenianie głównie poprzez CYP3A4 i prawdopodobnie CYP1A2.

Podczas badań *in vitro* wykazano, że zyprazydon, S-metylodihydrozyprazydon i sulfotlenek zyprazydonu mają wpływ na wydłużenie odstępu QTc. S-metylodihydrozyprazydon jest wydalany głównie z kałem w wydzielanej żółci z niewielkim udziałem metabolizmu przy udziale izoenzymu CYP3A4. Sulfotlenek zyprazydonu jest wydalany przez nerki; jest metabolizowany wtórnie przy udziale izoenzymu CYP3A4.

Szczególne grupy pacjentów

Farmakokinetyczne badania przesiewowe nie wykazały istotnych różnic w farmakokinetyce zyprazydonu u palaczy tytoniu i u osób niepalących.

Nie obserwowano istotnych klinicznie różnic w farmakokinetyce zyprazydonu u pacjentów w różnym wieku i różnej płci. Właściwości farmakokinetyczne zyprazydonu u pacjentów pediatrycznych w wieku od 10. do 17. roku życia po uwzględnieniu różnic w masie ciała były podobne do tych obserwowanych u dorosłych pacjentów.

W związku z faktem, że wydalanie przez nerki stanowi tylko niewielką część ogólnego klirensu produktu leczniczego, nie obserwowano zwiększającej się ekspozycji na zyprazydon u chorych z zaburzeniem czynności nerek o różnym nasileniu. Po podaniu 20 mg produktu leczniczego dwa razy na dobę, przez siedem dni, u chorych z łagodnie nasiloną (klirens kreatyniny 30-60 ml/min), umiarkowanie nasiloną (klirens kreatyniny 10-29 ml/min) i ciężką niewydolnością nerek (wymagających dializ) ekspozycje na zyprazydon wynosiły odpowiednio 146%, 87% i 75% ekspozycji u osób zdrowych (klirens kreatyniny powyżej 70 ml/min). Nie wiadomo, czy u chorych tych dochodzi do zwiększenia w surowicy stężenia metabolitów produktu leczniczego.

U pacjentów z łagodną do umiarkowanej (stopień A lub B w klasyfikacji Child-Pugh) niewydolnością wątroby w przebiegu marskości, po stosowaniu doustnym stężenie zyprazydonu 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 przedkliniczne, 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 były obserwowane 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 człowieka po przyjęciu dawek terapeutycznych.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń kapsułki: laktoza jednowodna, skrobia kukurydziana żelowana, magnezu stearynian.
Otoczka kapsułki: żelatyna, tytanu dwutlenek (E171), indygotyna (E132) [tylko Zeldox 20 mg, Zeldox 40 mg, Zeldox 80 mg] oraz atrament [szelak, glikol propylenowy, amonowy wodorotlenek, potasu wodorotlenek, żelaza tlenek czarny (E 172)].

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

4 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 30° C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Kapsułki zyprazydonu pakowane są w blistry (PVC/ Aluminium /PA)/(PVC/ Aluminium) i w tekturowe pudełka zawierające:

Zeldox 20 mg – 14 (1 blister) lub 30 kapsułek (3 blistry po 10 sztuk)

Zeldox 40 mg – 14 (1 blister), 30 (3 blistry po 10 sztuk) lub 56 kapsułek (4 blistry po 14 sztuk)

Zeldox 60 mg – 30 (3 blistry po 10 sztuk) lub 56 kapsułek (4 blistry po 14 sztuk)

Zeldox 80 mg – 30 (3 blistry po 10 sztuk) lub 56 kapsułek (4 blistry po 14 sztuk)

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Brak szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pfizer Polska Sp. z o.o.
ul. Postępu 17B
02-676 Warszawa

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

Zeldox 20 mg – Pozwolenie nr 9883

Zeldox 40 mg – Pozwolenie nr 9884

Zeldox 60 mg – Pozwolenie nr 10253

Zeldox 80 mg – Pozwolenie nr 9885

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

Zeldox 20 mg – 20.05.2003 / 21.05.2008 / 15.12.2008

Zeldox 40 mg – 20.05.2003 / 20.05.2008 / 15.12.2008

Zeldox 60 mg – 17.03.2004 / 15.12.2008

Zeldox 80 mg – 20.05.2003 / 20.05.2008 / 15.12.2008

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**