

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Zipramyl, 20 mg, kapsułki, twarde

Zipramyl, 40 mg, kapsułki, twarde

Zipramyl, 60 mg, kapsułki, twarde

Zipramyl, 80 mg, kapsułki, twarde

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

Substancje pomocnicze:

Każda kapsułka 20 mg zawiera 39,61 mg laktozy jednowodnej.

Każda kapsułka 40 mg zawiera 79,22 mg laktozy jednowodnej.

Każda kapsułka 60 mg zawiera 118,83 mg laktozy jednowodnej.

Każda kapsułka 80 mg zawiera 158,43 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułki, twarde

20 mg - Rozmiar 4 (14,0 mm do 14,6 mm), niebieska nieprzezroczysta kapsułka z białym nieprzezroczystym korpusem, twarda kapsułka żelatynowa z umieszczonym osiowo, czarnym napisem "Mylan" powyżej symbolu "ZE20" zarówno na kapsułce jak i na korpusie.

40 mg – Rozmiar 3 (15,6 mm to 16,2 mm), niebieska nieprzezroczysta kapsułka z niebieskim nieprzezroczystym korpusem, twarda kapsułka żelatynowa z umieszczonym osiowo, czarnym napisem "Mylan" powyżej symbolu "ZE40" zarówno na kapsułce jak i na korpusie.

60 mg – Rozmiar 2 (17,7 mm to 18,3 mm), biała nieprzezroczysta kapsułka z białym nieprzezroczystym korpusem, twarda kapsułka żelatynowa z umieszczonym osiowo, czarnym napisem "Mylan" powyżej symbolu "ZE60" zarówno na kapsułce jak i na korpusie.

80 mg – Rozmiar 1 (19,1 mm to 19,7 mm), niebieska nieprzezroczysta kapsułka z białym nieprzezroczystym korpusem, twarda kapsułka żelatynowa z umieszczonym osiowo, czarnym napisem "Mylan" powyżej symbolu "ZE80" zarówno na kapsułce jak i na korpusie.

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 dwubiegunowej u dorosłych oraz u dzieci w wieku 10-17 lat (zapobieganie epizodom choroby dwubiegunowej nie zostało ustalone, patrz punkt 5.1).

4.2. Dawkowanie i sposób podawania

Dorośli

Zalecana dawka w ostrych stanach występujących w schizofrenii i chorobie afektywnej dwubiegunowej wynosi 40 mg dwa razy na dobę. Lek przyjmuje się w czasie posiłku. W zależności od stanu klinicznego pacjenta dawka ta 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 podawać większej niż maksymalna dawki leku, ponieważ nie potwierdzono bezpieczeństwa zyprazydonu w dawkach większych niż 160 mg/dobę, a stosowanie leku 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; w wielu przypadkach wystarcza dawka 20 mg dwa razy na dobę.

Osoby w podeszłym wieku

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

Stosowanie u pacjentów z zaburzoną czynnością nerek

Nie ma konieczności dostosowywania dawki leku 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 mniejszej dawki leku (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Dzieci i młodzież

Choroba dwubiegunowa:

W leczeniu zaostrzeń choroby dwubiegunowej zalecana dawka u pacjentów niepełnoletnich (10 do 17 lat) to 20 mg w pojedynczej dawce pierwszego dnia, przyjmowane w czasie posiłku. Na dalszym etapie leczenia zyprazydon powinien być podawany w dwóch podzielonych dawkach podczas posiłków, a dawkę należy przez 1-2 tygodnie stopniowo zwiększać do osiągnięcia dawki docelowej, wynoszącej około 120-160 mg/d u pacjentów o masie ciała ≥ 45 kg, lub 60-80 mg/d u chorych o masie ciała mniejszej niż 45 kg. Dalsze dawkowanie powinno być uzależnione od indywidualnej reakcji na lek i wielkość dawki powinna mieścić się w zakresie 80-160 mg/d u pacjentów o masie ciała ≥ 45 kg, lub 40-80 mg/d u chorych o masie ciała mniejszej niż 45 kg. W badaniu klinicznym (patrz punkty 4.4, 5.1 i 5.2) dopuszczano niesymetryczny rozkład dawki dobowej, przy czym dawka poranna była w tych przypadkach o 20 mg do 40 mg mniejsza niż wieczorna.

Szczególnie ważne jest, by nie podawać dawki większej niż maksymalna dla określonej masy ciała pacjenta, gdyż nie ustalono profilu bezpieczeństwa dla dawek większych od maksymalnej (czyli 160 mg/d dla dzieci ≥ 45 kg i 80 mg/d dla dzieci < 45 kg), zaś zyprazydon może wywołać zależne od dawki wydłużenie odcinka QT (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Schizofrenia:

U pacjentów pediatrycznych ze schizofrenią nie określono skuteczności ani bezpieczeństwa stosowania zyprazydonu (patrz punkt 4.4).

Sposób podawania:

Doustnie

Zypramyl należy przyjmować w trakcie posiłku. Kapsułki powinny być połykane w całości, nie rozdzielane lub żute, ponieważ może to mieć wpływ na stopień wchłaniania leku w przewodzie pokarmowym.

4.3. Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną zyprazydon lub którąkolwiek substancję pomocniczą
- Stwierdzone wydłużenie odstępu QT
- Wrodzony zespół wydłużonego odstępu QT
- Świeży zawał mięśnia sercowego
- Niewyrównana niewydolność serca
- Zaburzenia rytmu serca leczone lekami przeciwarrytmicznymi klasy IA i III.
- Jednoczesne leczenie produktami leczniczymi wydłużającymi odstęp QT, takimi jak: leki przeciwarrytmiczne klasy IA i III, trójtlenek arsenu, halofantryna, octan lewometadylu, mezorydazyna, tiorydazyna, pimozyd, sparfloksacyna, gatyfioksacyna, moksyflokscyna, 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 grupy pacjentów, u których stosowanie zyprazydonu jest nie zalecane, 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 punkt 4.8 i 5.1).

Z tego powodu 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 wykonanie badania 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 podawania zyprazydonu (patrz punkt 4.3).

Po wprowadzeniu zyprazydonu do obrotu donoszono o rzadko występujących zaburzeniach rytmu serca typu *torsade de pointes* u pacjentów z licznymi współwystępującymi czynnikami ryzyka.

Stosowanie u dzieci i młodzieży

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

Złośliwy zespół neuroleptyczny (Neuroleptic Malignant Syndrome - NMS)

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

Dyskinezy późne

Podczas długotrwałego stosowania zyprazydonu istnieje ryzyko dyskinez późnych i innych późnych zespołów pozapiramidowych. Pacjenci z zaburzeniem afektywnym dwubiegunowym są szczególnie podatni na wystąpienie tego rodzaju objawów. Zdarzają się one częściej podczas przedłużonego leczenia i u osób w podeszłym wieku. W razie wystąpienia objawów dyskinezy późnej należy wziąć pod uwagę zmniejszenie dawki zyprazydonu lub zaprzestanie stosowania leku.

Drgawki

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

Niewydolność wątroby

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

Zwiększone ryzyko incydentów dotyczących 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. Zyprazydon należy stosować ostrożnie u pacjentów z czynnikami ryzyka udaru mózgu.

Zwiększona śmiertelność u osób w podeszłym wieku z psychozami powiązanymi z demencją (otępieniem)

Dane z dwóch dużych badań obserwacyjnych wskazują, że u osób w podeszłym wieku z psychozami powiązanymi z demencją (otępieniem) leczenie niektórymi preparatami przeciwpsychotycznymi podwyższa w porównaniu z placebo ryzyko zgonu. Dane z badań nie są wystarczające do ustalenia, czy w tej populacji pacjentów terapia lekiem wiąże się z podwyższonym w porównaniu z placebo ryzykiem zgonu. Zyprazydon nie jest dopuszczony do leczenia psychoz otępiennych w populacji chorych w podeszłym wieku.

Żyłna choroba zakrzepowo-zatorowa

Podczas stosowania leków przeciwpsychotycznych obserwowano przypadki żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ). Ze względu na częste występowanie nabytych czynników ryzyka ŻChZZ u osób leczonych lekami przeciwpsychotycznymi, należy określić zarówno przed rozpoczęciem, jak i w trakcie leczenia zyprazydonem, wszystkie czynniki ryzyka ŻChZZ oraz podjąć wszelkie działania zapobiegawcze.

Produkty lecznicze zawierające laktozę

Ponieważ kapsułka zawiera laktozę jako substancję pomocniczą (patrz punkt 6.1), produktu leczniczego Zipramyl nie powinni przyjmować pacjenci z rzadkimi dziedzicznymi zaburzeniami nietolerancji galaktozy, niedoborem laktazy typu Lapp czy zespołem złego wchłaniania glukozy i galaktozy.

4.5. Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań określających zależności farmakokinetyczne i farmakodynamiczne między zyprazydonem i innymi lekami wydłużającymi odstęp QT. Nie można wykluczyć efektu addycyjnego przy jednoczesnym stosowaniu zyprazydonu i tych leków. Nie należy zatem, podawać zyprazydonu z produktami leczniczymi, które powodują wydłużenie odstępu QT, takimi jak: leki przeciwarrytmiczne klasy IA i III, trójtlenek arsenu, halofantryna, octan lewometadylu, mezorydazyna, tiorydazyna, pimozyd, sparfloksacyna, gatyfloksacyna, moksyflokscyna, metylosulfonian dolasetronu, meflokina, sertyndol czy cizapryd (patrz punkt 4.3).

Dzieci i młodzież

U dzieci i młodzieży nie przeprowadzano badań dotyczących interakcji zyprazydonu z innymi lekami.

Leki działające na ośrodkowy układ nerwowy oraz alkohol

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

Wpływ zyprazydonu na inne leki

Badania *in vivo* z deksmetorfanem 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, aby zyprazydon mógł w sposób klinicznie istotny wpływać na farmakokinetykę leków metabolizowanych przez izoenzymy cytochromu P450.

Doustne środki antykoncepcyjne - stosowanie zyprazydonu nie miało istotnego wpływu na farmakokinetykę składnika estrogenowego (etynyloestradiol, substrat CYP3A4) lub progesteronu.

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, podanie jednoczesne tych dwóch leków może stwarzać ryzyko interakcji farmakodynamicznych, w tym zaburzeń rytmu.

Niewiele jest dostępnych danych na temat równoczesnego stosowania zyprazydonu ze stabilizatorami nastroju: karbamazepiną i walproinianem.

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 czasie spodziewanego Tmax (czas, w którym lek osiąga maksymalne stężenie w osoczu) zyprazydonu zwiększyły się odpowiednio

o 55% i 8%. Nie obserwowano dodatkowego wydłużenia odstępu QT. Zmiany w farmakokinetyce zyprazydonu spowodowane przez jednoczesne podawanie silnych inhibitorów CYP3A4 nie wydają się mieć znaczenia klinicznego, zatem nie ma potrzeby dostosowywania dawki.

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

Nie ma danych dotyczących jednoczesnego stosowania z walproinianem.

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

Serotoninerгіczne produkty lecznicze

W pojedynczych przypadkach donoszono o występowaniu zespołu serotoninowego związanego z leczniczym stosowaniem zyprazydonu w skojarzeniu z innymi serotoninerгіcznymi produktami leczniczymi, takimi jak leki z grupy SSRI (patrz punkt 4.8). Do objawów zespołu serotoninowego należą: splątanie, pobudzenie, gorączka, zwiększone pocenie się, ataksja, zwiększona reakcja na bodźce, mioklonie i biegunka.

Wiązanie z białkami osocza

Zyprazydon wiąże się intensywnie z białkami osocza. W warunkach *in vitro* wiązanie zyprazydonu z białkami osocza nie ulegało zmianie pod wpływem warfaryny i propranololu, które mają zdolność silnego wiązania się z białkami osocza. Również zyprazydon nie zmieniał wiązania się z białkami obu tych leków. Prawdopodobieństwo interakcji zyprazydonu z innymi lekami, związane z wypieraniem z wiązań z białkami osocza, jest mało prawdopodobne.

4.6. Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Nie przeprowadzono badań u ciężarnych kobiet. 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.

Noworodki narażone na działanie leków przeciwpsychotycznych (w tym zyprazydonu) w trzecim trymestrze ciąży są narażone na ryzyko wystąpienia działań niepożądanych łącznie z objawami pozapiramidowymi i (lub) objawami odstawiennymi, które mogą mieć różne nasilenie i czas trwania po porodzie. Obserwowano objawy, takie jak: pobudzenie, nadciśnienie tętnicze, hipotonia, drżenia, senność, zaburzenia oddychania, lub zaburzenia odżywiania. W związku z tym, noworodki należy uważnie monitorować.

Karmienie piersią

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

Wpływ na płodność

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).

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 pouczyć o możliwości wystąpienia takiego wpływu.

4.8. Działania niepożądane

Doustna postać zyprazydonu była stosowana w badaniach klinicznych u około 6500 osób (patrz punkt 5.1). Do najczęstszych działań niepożądanych obserwowanych w badaniach klinicznych dotyczących schizofrenii należały uspokojenie i akatyzyja. W badaniach dotyczących zaburzenia afektywnego dwubiegunowego najczęstszymi działaniami niepożądanymi były: uspokojenie, akatyzyja, objawy pozapiramidowe i zawroty głowy.

Poniższa tabela zawiera działania niepożądane zebrane na podstawie wyników badań krótkoterminowych (4-6 tygodni) z użyciem stałej dawki leku u pacjentów ze schizofrenią oraz krótkoterminowych (3 tygodnie), z zastosowaniem zmiennej dawki u pacjentów z zaburzeniem afektywnym dwubiegunowym. Wystąpienie tych działań miało prawdopodobny lub możliwy związek z leczeniem zyprazydonem, a ich częstość była większa niż w grupie placebo. Dodatkowe działania niepożądane zgłaszane po wprowadzeniu produktu do obrotu, wymienione są w poniższej tabeli z częstością „nieznana”.

Działania niepożądane zostały podzielone według klasy i częstości występowania na występujące: bardzo często (> 1/10), często (>1/100, <1/10), niezbyt często (>1/1000, <1/100), rzadko (<1/1 000), bardzo rzadko (<1/10 000) i nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych) .

Występowanie niżej wymienionych działań niepożądanych może być związane z chorobą podstawową lub być wynikiem jednoczesnego stosowania innych leków.

Klasyfikacja układów i narządów	Działania niepożądane
Zakażenia i zakażenia pasożytnicze	
Rzadko	Nieżyt nosa
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	
Rzadko	Limfopenia, zwiększenie liczby eozynofiliów
Zaburzenia układu immunologicznego	
Nieznana	Reakcja anafilaktyczna
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, spływanie

	afektu, anorgazmia
Nieznana	Bezsenna, mania / hipomania
Zaburzenia układu nerwowego	
Często	Dystonia, akatyzya, 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 uwagi, nadmierna potrzeba snu, niedoczulica, parestezje, letarg
Rzadko	Kręć szyi, niedowład, bezruch, wzmożone napięcie, zespół niespokojnych nóg
Nieznana	Złośliwy zespół neuroleptyczny, zespół serotoninowy (patrz punkt 4.5), osłabienie mięśni twarzy
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 serca	
Niezbyt często	Kołatanie serca, tachykardia
Rzadko	Wydłużenie odstępu QT w EKG
Nieznana	zaburzenia rytmu serca typu torsade de pointes (patrz punkt 4.4)
Zaburzenia naczyniowe	
Niezbyt często	Przełom nadciśnieniowy, nadciśnienie, niedociśnienie ortostatyczne, niedociśnienie
Rzadko	Nadciśnienie skurczowe, nadciśnienie rozkurczowe, zmienne ciśnienie tętnicze
Nieznana	Omdlenie, zatorowość żylna
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-przelykowy, luźne stolce
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	
Niezbyt często	Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych
Rzadko	Nieprawidłowe wyniki testów czynności wątroby
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
Nieznana	Nadwrażliwość, obrzęk naczynioruchowy
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
Nieznana	Moczenie
Ciąża, połóg i okres okołoporodowy	
Nieznana	Zespół odstawienia u noworodka (patrz punkt 4.6)
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	
Rzadko	Zaburzenia erekcji, wzmożone erekcje, mlekotok, ginekomastia
Nieznana	Priapizm
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

W krótkoterminowych i długoterminowych badaniach klinicznych, dotyczących stosowania zyprazydonu w leczeniu schizofrenii i zaburzenia afektywnego dwubiegunowego, 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. Wydłużenie o 30 do 60 ms obserwowano w 12,3% (976/7 941) 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 QT powyżej 500 ms zaobserwowano u 3 z 3 266 (0,1%) pacjentów otrzymujących zyprazydon i u 1 z 538 (0,2%) pacjentów otrzymujących placebo. Podobne wyniki obserwowano 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. Co więcej, potencjalne objawy kliniczne (ginekomastia i powiększenie sutków) występowały rzadko.

Dzieci i młodzież z epizodem manii w przebiegu choroby dwubiegunowej

W badaniach klinicznych (patrz punkt 5.1) zyprazydon podawano 267 nieletnim chorym z chorobą dwubiegunową. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi (zgłaszanymi z częstością powyżej 10%) były: sedacja, senność, ból głowy, nużliwość i nudności. Częstość, rodzaj i nasilenie działań niepożądanych u badanych chorych były zbliżone do spotykanych u dorosłych pacjentów leczonych zyprazydonem.

W badaniu klinicznym dzieci i młodzieży z chorobą dwubiegunową zyprazydon wywoływał podobne, niewielkie lub średnio zaznaczone, zależne od dawki wydłużenie odcinka QT, jakie obserwowano w dorosłej populacji. W kontrolowanych placebo badaniach klinicznych populacji pediatrycznej nie obserwowano drgawek toniczno-klonicznych ani hipotensji.

4.9. Przedawkowanie

Objawy

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

Postępowanie

Możliwość wystąpienia stanów przymglenia świadomości, drgawek, reakcji dystonicznych w obrębie głowy i szyi będących skutkiem przedawkowania leku, mogą stworzyć zagrożenie zaaspirowaniem 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 swoistego antidotum dla zyprazydonu.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1. Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwpsychotyczne, pochodne indolu.

Kod ATC: N05AE04

Mechanizm działania

Zyprazydon ma duże powinowactwo do receptorów dopaminergicznych typu 2 (D₂) i wyraźnie większe powinowactwo do receptorów serotoninerznych typu 2_A (5HT_{2A}). W badaniach z zastosowaniem metody pozytonowej tomografii emisyjnej (PET) stwierdzono, że 12 godzin po zastosowaniu pojedynczej dawki zyprazydonu, wynoszącej 40 mg, blokada dotyczyła ponad 80% receptorów typu 5HT_{2A} oraz ponad 50% receptorów typu D₂. Zyprazydon działa także na receptory serotoninerznych 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 D₂. Zyprazydon wykazuje umiarkowane powinowactwo do neuronalnych transporterów serotoniny i noradrenaliny. Zyprazydon ma również umiarkowane powinowactwo do receptorów histaminowych typu H₁ i receptorów typu alfa 1. Zyprazydon wykazuje nieistotne powinowactwo do receptorów muskarynowych typu M₁.

Zyprazydon wykazywał działanie antagonistyczne zarówno w stosunku do receptorów serotoninerznych 2_A (5HT_{2A}), jak i receptorów dopaminergicznych typu 2 (D₂). Uważa się, że działanie przeciwpsychotyczne

jest częściowo skutkiem współwystępowania powyższych aktywności antagonistycznych. Zyprazydon jest ponadto silnym antagonistą receptorów 5HT_{2C} i 5HT_{1D} oraz agonistą receptorów 5HT_{1A}, hamuje także neuronalny wychwyty zwrotny noradrenaliny i serotoniny.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo

Schizofrenia

W 52-rygodniowym badaniu zyprazydon okazał się skutecznym lekiem w terapii podtrzymującej u pacjentów, którzy wykazali poprawę kliniczną na początku leczenia. Brak wyraźnej zależności między 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 wobec obydwu rodzajów objawów.

Częstość zwiększenia masy ciała, opisywana jako działanie niepożądane w badaniach krótkoterminowych (4-6 tygodni), była niewielka i taka sama w grupie otrzymującej zyprazydon i placebo (w obu 0,4%). W badaniu trwającym rok, kontrolowanym użyciem 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 prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby dokonywano pomiarów masy ciała, stężenia insuliny na czczo, cholesterolu całkowitego i trójglicerydów oraz wskaźnika insulinooporności. U pacjentów otrzymujących zyprazydon nie obserwowano istotnych odchyleń od wartości początkowych w żadnym z wyżej wymienionych parametrów.

Wyniki dużego badania bezpieczeństwa po wprowadzeniu leku na rynek :

Celem ustalenia, czy wpływ zyprazydonu na wydłużenie odcinka QT wiąże się ze zwiększeniem śmiertelności niezwiązanej z samobójstwem, przeprowadzono randomizowane badanie obejmujące 18 239 pacjentów ze schizofrenią, w którym okres kontroli wynosił 1 rok. Badanie prowadzone w warunkach codziennej praktyki klinicznej nie wykazało różnic współczynnika śmiertelności ogólnej z przyczyn niezwiązanych z samobójstwem, między zyprazydonem a olanzapiną (pierwszorzędowy punkt końcowy). Badanie nie wykazało też różnic w drugorzędowych punktach końcowych śmiertelności ogólnej, śmiertelności samobójczej, zgonów z przyczyn nagłych. Jednakże w grupie leczonej zyprazydonem stwierdzono statystycznie nieznamienne zwiększenie liczby zgonów z przyczyn krążeniowych. W grupie tej wykazano również statystycznie znamienne zwiększenie częstości hospitalizacji z wszystkich przyczyn, głównie ze względu na większą liczbę hospitalizacji psychiatrycznych.

Choroba afektywna dwubiegunowa

Skuteczność zyprazydonu w leczeniu epizodu maniakalnego udowodniono w dwóch kontrolowanych użyciem 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 lub mieszanym epizodem, 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 zarówno jeden z pierwotnych punktów końcowych jak i kluczowy wtórny punkt końcowy. Leczenie zyprazydonem (40-80 mg dwa razy na dobę, średnia dawka dobową 120 mg) doprowadziło do

istotnej statystycznie 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, mierzoną odsetkiem pacjentów, u których utrzymywała się reakcja na leczenie w okresie od 3 do 12 tygodni.

Skuteczność zyprazydonu w leczeniu choroby dwubiegunowej typu I u pacjentów pediatrycznych (10 do 17 lat) oceniano w jednym, czterotygodniowym badaniu kontrolowanym placebo w grupie 237 (n=237) pacjentów hospitalizowanych i ambulatoryjnych, którzy spełniali kryteria DSM-IV dla epizodu manii w przebiegu choroby dwubiegunowej typu I lub epizodów mieszanych, z lub bez towarzyszących objawów psychiatrycznych, a ich wyjściowa punktacja Y-MRS była ≥ 17 . W tym kontrolowanym placebo badaniu klinicznym prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby porównywano zmienne dawki zyprazydonu podawany doustnie w dwóch dawkach podzielonych: 80-160 mg/d (40-80 mg 2 x dziennie) u chorych ważących ≥ 45 kg, a 40-80 mg/d (20-40 mg 2 x dziennie) w grupie pacjentów ważących < 45 kg z placebo. Pierwszego dnia zyprazydon podawano w pojedynczej dawce 20 mg, a następnie zwiększano ilość leku przez 1-2 tygodnie, w dawkach podzielonych, aż do docelowej dawki 120-160 mg/d dla pacjentów o masie ciała ≥ 45 kg, lub 60-80 mg/d dla chorych lżejszych niż 45 kg. Dopuszczono niesymetryczny rozkład dawki dobowej, z dawką poranną mniejszą o 20 - 40 mg od wieczornej. Zyprazydon był skuteczniejszy niż placebo, gdy porównywano zmianę ogólnej punktacji Y-MRS poziomu wyjściowego do uzyskiwanej po 4 tygodniach leczenia. W tym badaniu klinicznym średnie dawki dobowe wynosiły 119 mg i 69 mg odpowiednio w odniesieniu do pacjentów ważących ≥ 45 kg i < 45 kg.

Zyprazydon oceniano pod względem skuteczności w grupie 267 nieletnich pacjentów (w wieku 10 - 17 lat), uczestniczących w badaniach klinicznych z dawkami wielokrotnymi w epizodzie manii w przebiegu choroby dwubiegunowej; do doustnego leczenia zyprazydonem przez co najmniej 180 dni wytypowano 82 pacjentów z chorobą dwubiegunową typu I.

W trwającym 4 tygodnie badaniu pacjentów pediatrycznych (10-17 lat) z epizodem manii w przebiegu choroby dwubiegunowej, między zyprazydonem a placebo nie obserwowano różnic w średniej zmianie masy ciała, poziomie glukozy we krwi na czczo, cholesterolu całkowitego, cholesterolu LDL czy triglicerydów.

Nie istnieją długookresowe badania kliniczne prowadzone metodą podwójnie ślepej próby, które oceniałyby 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 leku. Bezwzględna biodostępność biologiczna po posiłku dawki 20 mg wynosi 60%. Badania farmakokinetyki wykazały, że biodostępność zyprazydonu

może zwiększać się nawet o 100% przy podawaniu z pokarmem. Zaleca się przyjmowanie leku podczas posiłku.

Dystrybucja

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

Biotransformacja i wydalanie

Średni okres półtrwania w fazie eliminacji zyprazydonu po podaniu doustnym wynosi 6,6 godzin. Stan stacjonarny osiągany jest zwykle 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.

Zyprazydon w zakresie dawek terapeutycznych (40-80 mg/d; 2 x dziennie) u normalnie żywionych pacjentów wykazuje kinetykę liniową.

Zyprazydon stosowany doustnie podlega intensywnym przemianom metabolicznym i tylko niewielka ilość niezmienionego leku wydalana jest z moczem (<1%) lub kałem (<4%). Zyprazydon jest przekształcany głównie 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 QT. S-metylodihydrozyprazydon jest wydalany głównie z kałem w wydzielanej żółci; jest metabolizowany przy udziale izoenzymu CYP3A4. Sulfotlenek zyprazydonu jest wydalany przez nerki; jest metabolizowany wtórnie przy udziale izoenzymu CYP3A4.

Szczególne populacje

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

Nie obserwowano istotnych klinicznie różnic w farmakokinetyce leku u pacjentów w różnym wieku i różnej płci. Farmakokinetyka zyprazydonu u chorych pediatrycznych (w wieku 10 - 17 lat), po skorygowaniu współczynnika masy ciała jest zbliżona do obserwowanej u dorosłych.

W związku z faktem, że wydalanie przez nerki stanowi tylko niewielką część ogólnego klirensu leku, nie obserwowano zwiększającej się ekspozycji na zyprazydon u chorych z zaburzeniem czynności nerek o różnym nasileniu. Po podaniu 20 mg leku dwa razy na dobę, przez siedem dni, u chorych z niewielką (klirens kreatyniny 30-60 ml/min), umiarkowaną 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 leku.

U pacjentów z lekką 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, rakotwórczości i genotoksyczności, 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

Zawartość:

Polakrylina potasowa

Laktoza jednowodna

Powidon (K 30)

Magnezu stearynian

Otoczka kapsułki:

20 mg, 40 mg, 80 mg

Błękit brylantowy FCF (E 133)

Tytanu dwutlenek (E 171)

Żelatyna

60 mg

Tytanu dwutlenek (E 171)

Żelatyna

Tusz:

Szelak

Glikol propylenowy

Żelaza tlenek czarny (E 172)

Potasu wodorotlenek

6.2. Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3. Okres ważności

3 lata

6.4. Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

6.5. Rodzaj i zawartość opakowania

Zipramyl, kapsułki, twarde znajduje się w blistrach z folii OPA/Aluminium/PVC po 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 100 i 180 kapsułek; oraz w blistrach perforowanych z folii OPA/Aluminium/PVC z podziałem na dawkę pojedynczą po 14x1 oraz 56x1 kapsułek w tekturowym pudełku.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6. Instrukcja dotycząca przygotowania produktu leczniczego do stosowania i usuwania jego pozostałości

Brak szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Mylan S.A.S
117 Allée des Parcs, 69 800 Saint Priest
Francja

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Zipramyl, 20 mg, kapsułki, twarde: 20623

Zipramyl, 40 mg, kapsułki, twarde: 20624

Zipramyl, 60 mg, kapsułki, twarde: 20625

Zipramyl, 80 mg, kapsułki, twarde: 20626

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

03/10/2012

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

06/2014