

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Zypsila, 20 mg, kapsułki, twarde

Zypsila, 40 mg, kapsułki, twarde

Zypsila, 60 mg, kapsułki, twarde

Zypsila, 80 mg, kapsułki, twarde

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Zypsila, 20 mg, kapsułki, twarde

Każda kapsułka, twarda zawiera 20 mg zyprazydonu w postaci zyprazydonu wodorosiarczanu.

Zypsila, 40 mg, kapsułki, twarde

Każda kapsułka, twarda zawiera 40 mg zyprazydonu w postaci zyprazydonu wodorosiarczanu.

Zypsila, 60 mg, kapsułki, twarde

Każda kapsułka, twarda zawiera 60 mg zyprazydonu w postaci zyprazydonu wodorosiarczanu.

Zypsila, 80 mg, kapsułki, twarde

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

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

	20 mg	40 mg	60 mg	80 mg
Laktoza (mg/kapsułkę)	57,43	114,86	172,30	229,73

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka, twarda

Zypsila, 20 mg, kapsułki, twarde

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

Zypsila, 40 mg, kapsułki, twarde

Wieczko kapsułki jest ciemnozielone, korpus kapsułki pastelowozielony. Kapsułka zawiera proszek w kolorze od jasnoróżowego do brązowego.

Zypsila, 60 mg, kapsułki, twarde

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

Zypsila, 80 mg, kapsułki, twarde

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

## 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

### 4.1 Wskazania do stosowania

Zyprazydon stosowany jest w leczeniu schizofrenii u dorosłych.

Zyprazydon stosowany jest w leczeniu maniakalnych i mieszanych epizodów o umiarkowanej ciężkości w zaburzeniu afektywnym dwubiegunowym u dorosłych oraz dzieci i młodzieży w wieku 10-17 lat (skuteczność produktu leczniczego w zapobieganiu nawrotom epizodów choroby dwubiegunowej nie została ustalona, patrz punkt 5.1).

### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

#### Dawkowanie

##### *Dorośli*

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

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

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

##### *Pacjenci w podeszłym wieku*

Mniejsza dawka początkowa nie jest zwykle wskazana, ale należy ją jednak rozważyć u pacjentów w wieku powyżej 65 lat, jeśli istnieje uzasadnienie kliniczne.

##### *Zaburzenia czynności nerek*

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek nie jest konieczne dostosowanie dawki (patrz punkt 5.2).

##### *Zaburzenia czynności wątroby*

U pacjentów z niewydolnością wątroby należy rozważyć zmniejszenie dawki (patrz punkty 4.3 i 5.2).

##### *Dzieci i młodzież*

##### *Choroba afektywna dwubiegunowa*

Zalecana dawka w leczeniu stanów ostrych w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej u dzieci i młodzieży (w wieku od 10 do 17 lat) 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  $\geq 45$  kg lub 60-80 mg/dobę u pacjentów o masie ciała  $< 45$  kg.

W późniejszym okresie dawki powinny być dobierane na podstawie indywidualnego stanu klinicznego w zakresie 80-160 mg/dobę u pacjentów o masie ciała  $\geq 45$  kg lub 40-80 mg/dobę u pacjentów o masie ciała  $< 45$  kg. W badaniu klinicznym dopuszczono nierówne rozłożenie wielkości dawek podzielnych, przy czym poranna dawka leku była o 20 mg lub 40 mg mniejsza od dawki wieczornej (patrz punkty 4.4, 4.5 i 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  $\geq 45$  kg i 80 mg/dobę dla dzieci o masie ciała  $< 45$  kg), a zyprazydon wykazuje związek z zależnym od dawki wydłużeniem QT (patrz punkty 4.3 i 4.4).

### *Schizofrenia*

Nie przeprowadzono badań oceniających bezpieczeństwa i skuteczności stosowania zyprazydonu u dzieci i młodzieży ze schizofrenią (patrz punkt 4.4).

### Sposób podawania

Zyprazydon należy przyjmować z posiłkiem.

## **4.3 Przeciwwskazania**

- Stwierdzona nadwrażliwość na substancję czynną lub na 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 przeciwarrytmicznymi z grupy IA i III,
- Jednoczesne leczenie lekami wydłużającymi odstęp QT, takimi jak: leki przeciwarrytmiczne z grupy IA i III, trójtlenek arsenu, halofantryna, octan lewometadylu, mesorydazyna, tiorydazyna, pimozyd, sparfloksacyna, gatifloksacyna, moksyflokscyna, metylosulfonian dolasetronu, meflokina, sertindol, cyzapryd (patrz punkty 4.4 i 4.5).

## **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

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

### *Odstęp QT*

Zyprazydon powoduje łagodne do umiarkowanego wydłużenie odstępu QT, proporcjonalne do wielkości dawki (patrz punkt 4.8 i 5.1). Zyprazydonu nie należy podawać razem z lekami wydłużającymi odstęp QT (patrz punkty 4.3 i 4.5). Zaleca się ostrożność u pacjentów ze znaczną bradykardią. Zaburzenia elektrolitowe, takie jak hipokaliemia i hipomagnezemia, zwiększają ryzyko wystąpienia arytmii złośliwych, więc przed rozpoczęciem leczenia zyprazydonem należy te zaburzenia wyrównać. U pacjentów ze stabilną chorobą serca przed rozpoczęciem leczenia należy rozważyć wykonanie badania EKG.

Jeśli w trakcie leczenia pojawią się objawy wskazujące na zaburzenia rytmu serca, takie jak kołatanie serca, zawroty głowy czy omdlenia, należy rozważyć, czy nie wystąpiła złośliwa arytmia i monitorować czynność serca, także poprzez badanie EKG. W wypadku wydłużenia odstępu QTc >500 ms zaleca się zaprzestanie leczenia (patrz punkt 4.3).

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

### *Dzieci i młodzież*

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

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

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

### *Ciężkie skórne działania niepożądane*

W związku z ekspozycją na zyprazydon zgłaszano przypadki wystąpienia osutki polekowej z eozynofilią i objawami ogólnymi (ang. *drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*, DRESS). DRESS jest to jednoczesne wystąpienie trzech lub więcej z następujących objawów: reakcja skórna (taka jak wysypka lub złuszczone zapalenie skóry), eozynofilia, gorączka, limfadenopatia,

oraz jednego lub więcej powikłań układowych, takich jak zapalenie wątroby, zapalenie nerek, zapalenie płuc, zapalenie mięśnia sercowego i zapalenie osierdzia.

W związku z ekspozycją na zyprazydon zgłaszano również występowanie innych ciężkich działań niepożądanych dotyczących skóry, takich jak zespół Stevensa-Johnsona.

Ciężkie działania niepożądane dotyczące skóry w niektórych przypadkach mogą prowadzić do zgonu. W przypadku ich wystąpienia, należy przerwać stosowanie zyprazydonu.

#### *Dyskinezy późne*

Zyprazydon przyjmowany przez długi czas może wywołać dyskinezy późne oraz inne późne zaburzenia pozapiramidowe. U pacjentów z zaburzeniem afektywnym dwubiegunowym tego typu objawy występują szczególnie często. Częstość występowania zwiększa się zależnie od długości leczenia i wieku pacjenta. Jeśli pojawią się objawy wskazujące na dyskinezę późną, należy rozważyć zmniejszenie dawki lub zaprzestanie leczenia zyprazydonem.

#### *Napad drgawkowy*

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

#### *Zaburzenia czynności wątroby*

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

#### *Produkty lecznicze zawierające laktozę*

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

#### *Zwiększone ryzyko zdarzeń mózgowo-naczyniowych u pacjentów z otępieniem*

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

#### *Zwiększenie śmiertelności u pacjentów w wieku podeszłym z otępieniem*

Dane z dwóch dużych badań obserwacyjnych wykazały, że u pacjentów w podeszłym wieku z otępieniem, którzy otrzymywali leki przeciwpsychotyczne występowało nieznacznie zwiększone ryzyko zgonu w porównaniu z grupą nieleczoną. Brak wystarczających danych, aby jednoznacznie ustalić skalę tego ryzyka. Przyczyna zwiększonego ryzyka nie jest znana.

Zyprazydon nie jest zarejestrowany do stosowania w leczeniu psychoz rozwijających się na tle demencji.

#### *Żyłna choroba zakrzepowo-zatorowa (ang. VTE)*

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

#### *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 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 leków zwiększających stężenie prolaktyny opisywano takie zaburzenia, jak: mlekotok, brak miesiączki, ginekomastia oraz impotencja. Długo utrzymująca się hiperprolaktynemia, kiedy towarzyszy jej niedoczynność gonad, może prowadzić do zmniejszenia gęstości mineralnej kości i zwiększenia ryzyka złamań.

## **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

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

### *Dzieci i młodzież*

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

### **Produkty lecznicze działające na ośrodkowy układ nerwowy / alkohol**

Biorąc pod uwagę podstawowy wpływ zyprazydonu, należy zachować ostrożność w razie stosowania zyprazydonu w połączeniu z innymi produktami leczniczymi działającymi ośrodkowo i z alkoholem.

### **Wpływ stosowania zyprazydonu na inne produkty lecznicze**

Badania *in vivo* z deksmetorfanem nie wykazały istotnego zahamowania CYP2D6 w osoczu, gdy stężenia zyprazydonu były o 50% mniejsze od tych, które osiągnęto podczas stosowania dawki 40 mg dwa razy na dobę. Dane z badań *in vitro* wskazywały, że zyprazydon może spowodować niewielkie zahamowanie enzymów CYP2D6 i CYP3A4. Nie wydaje się jednak prawdopodobne, aby zyprazydon wpływał na farmakokinetykę leków metabolizowanych przez izoenzymy cytochromu P450 w sposób klinicznie istotny.

Doustne leki antykoncepcyjne - stosowanie zyprazydonu nie wpływa znacząco na farmakokinetykę składnika estrogenowego (etynyloestradiol, substrat CYP3A4) ani progesteronu.

Sole litu - jednoczesne podawanie zyprazydonu nie miało wpływu na farmakokinetykę związków litu.

Zarówno zyprazydon, jak i sole litu kojarzone są ze zmianami w układzie przewodzącym serca, jednoczesne podanie obu leków może stwarzać ryzyko interakcji farmakodynamicznych, w tym arytmii. Jednakże w kontrolowanych badaniach klinicznych nie wykazano, by połączenie zyprazydonu i litu zwiększało ryzyko kliniczne, w porównaniu z zastosowaniem samego litu.

Istnieją ograniczone dane na temat stosowania razem z lekiem stabilizującym nastrój - karbamazepiną.

Interakcja farmakokinetyczna zyprazydonu z walproinianem jest mało prawdopodobna ze względu na brak wspólnego szlaku metabolicznego dla tych dwóch leków. W kontrolowanych badaniach klinicznych po jednoczesnym podaniu zyprazydonu i walproinianu średnie stężenie walproinianu pozostawało w zakresie stężeń terapeutycznych, gdy porównać z walproinianem stosowanym z placebo.

### **Wpływ stosowania innych produktów leczniczych na zyprazydon**

Inhibitor CYP3A4, ketokonazol (400 mg/dobę), będący również inhibitorem glikoproteiny P (p-gp), zwiększa stężenie zyprazydonu w surowicy o <40%. Stężenia w surowicy S-metylodihydro-zyprazydonu i sulfotlenku zyprazydonu w czasie spodziewanego  $T_{max}$  zyprazydonu zwiększyły się odpowiednio o 55% i 8%. Nie zaobserwowano dodatkowego wydłużenia odstępu QTc. Zmiany w

farmakokinyce zyprazydonu związane z jednoczesnym podawaniem silnych inhibitorów CYP3A4 nie mają prawdopodobnie znaczenia klinicznego, dlatego dostosowanie wielkości dawki nie jest konieczne. Dane uzyskane z badań *in-vitro* oraz badań na zwierzętach sugerują, że zyprazydon jest substratem dla glikoproteiny P (p-gp). Nie jest znane znaczenie *in-vivo* tych badań dla ludzi. Ponieważ zyprazydon jest substratem dla CYP3A4 oraz możliwa jest indukcja CYP3A4 i p-gp, dlatego też jednoczesne podawanie z induktorami CYP3A4 oraz p-gp, takimi jak karbamazepina, ryfampicyna, ziele dziurawca, mogłoby zmniejszać stężenie zyprazydonu.

Leczenie karbamazepiną, w dawce 200 mg b.i.d. przez okres 21 dni, skutkowało zmniejszeniem całkowitego wpływu zyprazydonu na organizm o około 35%.

Leki zobojętniające kwas żołądkowy - wielokrotne dawki leków zobojętniających kwas żołądkowy zawierających glin i magnez lub cymetydynę podane po posiłku, nie wpływają w stopniu istotnym klinicznie na właściwości farmakokinetyczne zyprazydonu.

### **Leki serotonergiczne**

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

### **Wiązanie z białkami osocza**

Zyprazydon intensywnie wiąże się z białkami osocza. W warunkach *in vitro* nie zmieniały tego warfaryna ani propranolol, dwie substancje silnie wiążące się z białkami, nie wykazano również by sam zyprazydon wpływał na właściwości wiążące tych leków w osoczu człowieka. Tak więc, możliwości interakcji z zyprazydonem wywołane wypieraniem są mało prawdopodobne.

## **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

Badania dotyczące toksycznego oddziaływania na reprodukcję wykazały niepożądany wpływ produktu leczniczego na proces rozmnażania, ale po dawkach toksycznych dla matek i (lub) powodujących uspokojenie polekowe. Badania nie ujawniły działania teratogennego (patrz punkt 5.3).

### Ciąża

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

### *Leki przeciwpsychotyczne*

Noworodki, poddane działaniu leków przeciwpsychotycznych, w tym zyprazydonu, przyjmowanych przez matki w trzecim trymestrze ciąży, są narażone na wystąpienie po porodzie działań niepożądanych o różnym stopniu ciężkości i czasie trwania, obejmujących objawy pozapiramidowe i (lub) objawy odstawienia. Zgłaszano pobudzenie, wzmożone napięcie, obniżone napięcie, drżenie, senność, zespół zaburzeń oddechowych lub zaburzenia związane z karmieniem. W związku z powyższym noworodki powinny być uważnie monitorowane. Produktu leczniczego Zypsila nie należy stosować w czasie ciąży, jeśli nie jest to wyraźnie konieczne. Jeśli trzeba przerwać leczenie w czasie ciąży, leku nie należy odstawiać w sposób nagły.

### Karmienie piersią

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

#### 4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Zyprazydon może wywoływać senność i wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługę maszyn. Pacjenci prowadzący pojazdy lub obsługujący maszyny powinni być odpowiednio ostrzeżeni.

#### 4.8 Działania niepożądane

Zyprazydon do stosowania doustnego podawano w badaniu klinicznym około 6500 dorosłych pacjentom (patrz punkt 5.1). Najczęstszymi działaniami niepożądanymi w badaniach klinicznych leczenia schizofrenii były bezsenność, senność, ból głowy oraz pobudzenie.

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi w badaniach klinicznych leczenia epizodu manii w zaburzeniu dwubiegunowym były uspokojenie polekowe, ból głowy i senność.

Poniższa tabela zawiera działania niepożądane zaobserwowane w badaniach kontrolowanych dotyczących schizofrenii i epizodu manii w zaburzeniu dwubiegunowym.

Działania niepożądane sklasyfikowano w zależności od częstości ich występowania w następujących kategoriach: bardzo częste ( $\geq 1/10$ ), częste ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt częste ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ), rzadkie ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ ), bardzo rzadkie ( $< 1/10\ 000$ ), częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Działania niepożądane wymienione poniżej mogą być również związane z chorobą podstawową i / lub przyjmowaniem dodatkowych leków.

Klasyfikacja układów narządów	Bardzo często $\geq 1/10$	Często $\geq 1/100$ do $< 1/10$	Niezbyt często $\geq 1/1000$ do $< 1/100$	Rzadko $\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$	Bardzo rzadko $< 1/10\ 000$
Zaburzenia układu immunologicznego			Nadwrażliwość	Reakcja anafilaktyczna	
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		Zapalenie błony śluzowej nosa			
Zaburzenia krwi i układu chłonnego				Limfopenia, zwiększenie liczby eozynofików	
Zaburzenia endokrynologiczne			Hiperprolaktynemia		
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania			Zwiększone łaknienie	Hipokalcemia	
Zaburzenia psychiczne	Bezsenna	Mania, pobudzenie, niepokój ruchowy	Napady paniki, koszmary senne, nerwowość, objawy depresyjne, zmniejszone libido	Hipomania, spowolnienie umysłowe, anorgazmia, spłylenie afektu,	
Zaburzenia układu nerwowego	Senność, ból głowy	Dystonia, zaburzenia pozapiramidowe, parkinsonizm dyskinezy późne, dyskinezy, dyskinezy, wzmożone napięcie mięśni,	Omdlenie, napady pierwotnie uogólnione, ataksja, akinezja, zespół niespokojnych nóg, zaburzenia chodu, ślinienie się, parestezja, niedoczulica,	Złośliwy zespół neuroleptyczny, zespół serotoninowy, opadanie twarzy, niedowład	

		akatyzyja, drżenie, zawroty głowy, sedacja	zaburzenia mowy, zaburzenia koncentracji, nadmierna potrzeba snu, letarg		
<b>Zaburzenia oka</b>		Niewyraźne widzenie, zaburzenie widzenia	Napad przymusowego patrzenia w górę z rotacją gałek ocznych, światłowstręt, suchość błony śluzowej oczu	Niedowidzenie, świąd oka	
<b>Zaburzenia ucha i błędniaka</b>			Zawroty głowy, szum uszny, ból ucha		
<b>Zaburzenia serca</b>		Tachykardia	Kołatanie serca	<i>Torsade de pointes</i>	
<b>Zaburzenia naczyniowe</b>		Nadciśnienie	Przełom nadciśnieniowy, niedociśnienie ortostatyczne, niedociśnienie	Nadciśnienie skurczowe, nadciśnienie rozkurczowe, wahania ciśnienia tętniczego	Żylna choroba zakrzepowo- zatorowa
<b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b>			Uczucie ucisku w gardle, duszność, ból gardła	Skurcz krtani, czkawka	
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>		Wymioty, biegunka, nudności, zaparcia, nadmierne wydzielanie śliny, suchość błony śluzowej jamy ustnej, niestrawność	Dysfagia, zapalenie błony śluzowej żołądka, refluks żołądkowo- przełykowy, dyskomfort w obrębie przewodu pokarmowego, obrzęk języka, wzdęcia z oddawaniem wiatrów	Luźne stolce	
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>		Wysypka	Pokrzywka, wysypka plamisto- grudkowa, trądzik, łysienie	Osutka polekowa z eozynofilią i objawami ogólnymi (DRESS), łuszczyca, obrzęk naczynio- ruchowy, alergiczne zapalenie skóry, obrzęk twarzy, wysypka grudkowa, podrażnienie skóry	
<b>Zaburzenia</b>		Sztuywność	Dyskomfort	Szczękościsk	



<b>mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b>		mięśni	mięśniowo-szkieletowy, skurcz mięśni, ból kończyn, sztywność stawów		
<b>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</b>			Nietrzymanie moczu, dyzuria	Zatrzymanie moczu, mimowolne oddawanie moczu	
<b>Ciąża, połóg i okres okołoporodowy</b>				Noworodkowy zespół odstawienny	
<b>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi</b>		Zaburzenia seksualne u mężczyzn	Mlekomastia, brak miesiączki	Priapizm, wzmożone erekcje, zaburzenia erekcji	
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>		Gorączka, ból, astenia, zmęczenie	Dyskomfort w klatce piersiowej, pragnienie	Uczucie gorąca	
<b>Badania diagnostyczne</b>		Zmniejszenie masy ciała, zwiększenie masy ciała	Wydłużenie odstępu QT widoczne w EKG, nieprawidłowe wyniki testów czynności wątroby	Zwiększenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej	

W krótkoterminowych i długoterminowych badaniach klinicznych leczenia zyprazydonem schizofrenii i epizodów manii w zaburzeniach dwubiegunowych występowanie napadów toniczno-klonicznych oraz niedociśnienia było niezbyt częste; występowały u mniej niż 1% pacjentów leczonych zyprazydonem.

Zyprazydon powoduje łagodne do umiarkowanego wydłużenie odstępu QT (patrz punkt 5.1), proporcjonalne do wielkości dawki. W badaniach klinicznych leczenia schizofrenii obserwowano zwiększenie z 30 do 60 ms w 12,3% (976/7941) zapisów EKG u pacjentów leczonych zyprazydonem i w 7,5% (73/975) zapisów EKG u pacjentów leczonych placebo. Wydłużenie o >60 ms obserwowano w 1,6% (128/7941) i 1,2% (12/975) zapisów EKG odpowiednio u pacjentów leczonych zyprazydonem i placebo. Wystąpiły 3 incydenty wydłużenia odstępu QTc powyżej 500 ms na 3266 (0,1%) pacjentów leczonych zyprazydonem i 1 incydent na 538 (0,2%) pacjentów leczonych placebo. Porównywalne rezultaty uzyskano w badaniach klinicznych leczenia manii dwubiegunowej.

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

#### Dzieci i młodzież z chorobą afektywną dwubiegunową oraz młodzież ze schizofrenią

W badaniu klinicznym kontrolowanym placebo z udziałem pacjentów z chorobą afektywną dwubiegunową (w wieku 10-17 lat) do najczęstszych działań niepożądanych (zgłaszane z częstością >10%) należały nadmierne uspokojenie (sedacja), senność, ból głowy, zmęczenie, nudności oraz zawroty głowy. W badaniu klinicznym kontrolowanym placebo z udziałem pacjentów ze schizofrenią (w wieku 13-17 lat) do najczęstszych działań niepożądanych (zgłaszane z częstością >10%) należały senność i objawy pozapiramidowe. Częstość, rodzaj oraz nasilenie działań niepożądanych w tej populacji pacjentów były na ogół podobne do tych stwierdzonych u dorosłych pacjentów z chorobą afektywną dwubiegunową lub schizofrenią leczonych zyprazydonem.

Podawanie zyprazydonu w grupie pediatrycznej z chorobą afektywną dwubiegunową lub schizofrenią, związane było z łagodnym do umiarkowanego zależnym od dawki wydłużeniem odstępu QT, które

obserwowane było również w badaniach w populacji dorosłej. W badaniach klinicznych w grupie pediatrycznej z chorobą afektywną dwubiegunową nie stwierdzono przypadków napadów drgawek tonicznych ani niedociśnienia.

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych:

Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

e-mail: [ndl@urpl.gov.pl](mailto:ndl@urpl.gov.pl)

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

### **4.9 Przedawkowanie**

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

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

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

#### Mechanizm działania

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

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

#### Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

### *Schizofrenia*

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

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

### *Wyniki dużego badania dotyczącego bezpieczeństwa uzyskane po wprowadzeniu do obrotu*

Przeprowadzono randomizowane badanie porejestrycyjne z udziałem 18 239 pacjentów i obserwacją po leczeniu trwającą 1 rok w celu stwierdzenia, czy u pacjentów ze schizofrenią wpływ zyprazydonu na odstęp QTc wiąże się ze zwiększonym ryzykiem zgonu (z wyłączeniem samobójstw). Badanie to, przeprowadzone w warunkach zwykłej praktyki klinicznej, nie wykazało 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 nagły zgon, chociaż w grupie leczonej zyprazydonem liczba przypadków śmiertelnych z przyczyn sercowo- naczyniowych była nieznacząco większa. W grupie otrzymującej zyprazydon zanotowano również statystycznie istotną większą liczbę hospitalizacji ogółem, która wynikała głównie z różnic w liczbie hospitalizacji psychiatrycznych.

### *Choroba afektywna dwubiegunowa*

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

### Dzieci i młodzież

Skuteczność zyprazydonu w leczeniu choroby afektywnej dwubiegunowej typu I u dzieci i młodzieży (w wieku od 10 do 17 lat) oceniono w ramach jednego trwającego cztery tygodnie badania klinicznego (n=237) kontrolowanego placebo z udziałem pacjentów 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  $\geq 17$ . To kontrolowane placebo, prowadzone metodą podwójnie ślepej próby badanie kliniczne miało na celu porównanie leczenia zyprazydonem w postaci doustnej w systemie

elastycznego schematu dawkowania [80-160 mg/dobę (40-80 mg dwa razy na dobę) w dwóch dawkach podzielonych u pacjentów o masie ciała  $\geq 45$  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 zwiększono stopniowo do dwóch dawek podzielonych na dobę, aż do osiągnięcia docelowego zakresu wynoszącego 120-160 mg/dobę u pacjentów o masie  $\geq 45$  kg lub 60-80 mg/dobę u pacjentów o masie  $< 45$  kg. Dopuszczano nierówne rozłożenie dawkowania, przy czym poranna dawka była wówczas 20 mg do 40 mg mniejsza niż dawka wieczorna. Wyniki badania wykazały wyższość zyprazydonu nad placebo pod względem stwierdzonej po 4 tygodniach terapii zmiany w ogólnej punktacji skali Y-RMS w stosunku do wartości wyjściowej. W tym badaniu klinicznym średnia wysokość stosowanej dawki dobowej wynosiła 119 mg i 69 mg odpowiednio u pacjentów o masie ciała  $\geq 45$  kg i  $< 45$  kg.

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

W trwającym 4 tygodnie badaniu klinicznym z udziałem dzieci i młodzieży (w wieku od 10 do 17 lat) nie wykazano różnic 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 całkowite, cholesterolu LDL czy triglicerydów.

Nie przeprowadzano długoterminowych badań klinicznych z podwójnie ślepą próbą, dotyczących skuteczności i tolerancji zyprazydonu u dzieci i młodzieży.

Nie przeprowadzano długoterminowych badań klinicznych dotyczących efektywności zyprazydonu w zapobieganiu nawrotom objawów maniakalnych i depresyjnych.

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

### Wchłanianie

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

### Dystrybucja

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

### Metabolizm i eliminacja

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

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

Zyprazydon stosowany doustnie podlega intensywnym przemianom metabolicznym i tylko niewielka jego ilość w postaci niezmienionej jest wydalana z moczem ( $< 1\%$ ) i kałem ( $< 4\%$ ). Zyprazydon jest przekształcany w trzech szlakach metabolicznych do 4 głównych metabolitów: sulfotlenku benzoizotiazolopiperazyiny (BITP), sulfonu BITP, sulfotlenku zyprazydonu i S-metylodihydrozyprazydonu. Zyprazydon w postaci niezmienionej stanowi około 44% wszystkich substancji pochodzących z produktu leczniczego obecnych w surowicy.

Zyprazydon jest głównie metabolizowany w dwóch szlakach: redukcji i metylacji z utworzeniem S-metylodihydrozyprazydonu, który odpowiada za około dwie trzecie metabolizmu, oraz metabolizm utleniania stanowiący jedną trzecią procesu. Badania *in vitro* z wykorzystaniem frakcji subkomórkowych z ludzkiej wątroby wykazują, że S-metylodihydrozyprazydon powstaje w dwóch

etapach. Badania wykazują, że w pierwszym etapie odbywa się przede wszystkim chemiczna redukcja za pośrednictwem glutationu, a także redukcja enzymatyczna przez oksydazę aldehydową. Drugim etapem jest metylacja za pośrednictwem metylotransferazy tiolowej. W badaniach *in vitro* wykazano, że CYP3A4 jest głównym cytochromem P450 katalizującym metabolizm utleniania zyprazydonu, z możliwym niewielkim udziałem CYP1A2.

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

#### *Specjalne populacje pacjentów*

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

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

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

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

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Niekliniczne dane o bezpieczeństwie, uzyskane na podstawie konwencjonalnych badań bezpieczeństwa farmakologicznego, potencjału genotoksycznego i rakotwórczego, nie ujawniły szczególnych zagrożeń dla ludzi. W badaniach nad reprodukcją przeprowadzonych na szczurach i królikach zyprazydon nie wykazał działania teratogennego. Zaobserwowano niepożądany wpływ na płodność i zmniejszenie wagi szceniąt (mniejszy przyrost masy ciała) po dawkach powodujących toksyczność matczyną. Wystąpiło zwiększenie śmiertelności okołourodzeniowej i opóźniony rozwój czynnościowy potomstwa, gdy stężenie produktu leczniczego w osoczu matki odpowiadało maksymalnemu stężeniu u ludzi przyjmujących dawki lecznicze.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

#### Rdzeń kapsułki:

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

#### Otoczka kapsułki:

Tytanu dwutlenek (E171)  
Żelatyna  
Indygokarmina (E132)

Żelaza tlenek żółty (E172)

## **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy

## **6.3 Okres ważności**

5 lat

## **6.4 Specjalne środki ostrożności dotyczące przechowywania**

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przez wilgocią.

## **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

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

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Bez specjalnych wymagań.

## **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

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

## **8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

20 mg: pozwolenie nr 15090

40 mg: pozwolenie nr 15091

60 mg: pozwolenie nr 15092

80 mg: pozwolenie nr 15093

## **9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO ZEZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 02.02.2009 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 20.11.2013 r.

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

26.10.2017 r.