

DOCUMENTO LOCAL DE PRODUCTO

Título del Documento del Producto: Ziprasidona cápsulas
Fecha de CDS que reemplaza: 14 de Septiembre de 2018
Fecha Efectiva: 01 de Octubre de 2020
CDS versión: 18.0

1. NOMBRES DEL MEDICAMENTO.

GEODON®.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA.

Cápsulas conteniendo clorhidrato de ziprasidona monohidratado, equivalente a 40 u 80 mg de ziprasidona.

3. FORMAS FARMACÉUTICAS.

La ziprasidona está disponible como cápsulas de administración oral.

4. DETALLES CLÍNICOS.

4.1 Indicaciones Terapéuticas.

Tratamiento de la esquizofrenia y manía bipolar.

4.2 Posología y Método de Administración.

Dosificación/Grupo etario

Uso de cápsulas de ziprasidona.

Para uso oral. Las cápsulas deben tomarse con alimentos y tragarse enteras sin masticar, triturar o abrir de antemano.

Uso en Adultos.

Esquizofrenia y Manía Bipolar.

La dosis inicial recomendada es de 40 mg dos veces al día, ingerida con alimentos (véase la Sección 5.2 **Propiedades Farmacocinéticas**). La dosis diaria se puede ajustar subsiguientemente, con base en el estatus clínico del paciente, hasta un máximo de 80 mg dos veces al día. Si está indicada, la dosis máxima recomendada pudiese ser administrada desde el Día 3 del tratamiento.

Uso en Niños.

No se han establecido la seguridad y la eficacia en niños menores de 18 años.

Uso en la Edad Avanzada.

Generalmente no se requieren ajustes de dosis en pacientes de edad avanzada (65 años o más).

Uso en la Insuficiencia Renal.

No se requieren ajustes de dosificación en los pacientes con insuficiencia renal.

Uso en la Insuficiencia Hepática.

En pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada, se deben considerar dosis más bajas. No hay experiencia en pacientes con insuficiencia hepática severa, por lo que la ziprasidona se debe usar con precaución en este grupo (Véase la Sección 5.2.)

Uso en Fumadores.

No se requieren ajustes de dosificación en los pacientes que fuman.

Dosis olvidada.

La dosis olvidada debe tomarse a la siguiente dosis programada. Las dosis no deben duplicarse.

4.3 Contraindicaciones.

Hipersensibilidad conocida al principio activo o alguno de sus componentes. Pacientes con antecedentes conocidos de prolongación del intervalo QT, incluyendo el Síndrome del QT prolongado congénito, infarto al miocardio reciente, insuficiencia cardíaca descompensada; arritmias cardíacas que requieran tratamiento con fármacos antiarrítmicos de las Clases IA y III. (Véase la Sección 4.4.). Uso concomitante con otros medicamentos conocidos por prolongar el intervalo QT.

4.4 Advertencias Especiales y Precauciones para el Uso

El consumo de este medicamento puede exacerbar una diabetes preexistente o producir trastornos metabólicos como hiperglucemia o hiperglicemia.

Aunque no son muchos los casos reportados de impotencia sexual, de llegar a presentar algún síntoma, infórmelo a su médico tratante.

Su venta debe ser bajo fórmula médica y que debe usarse bajo estricta vigilancia médica.

Intervalo QT

La ziprasidona causa una prolongación leve a moderada del intervalo QT.

En las bases de datos de los estudios clínicos previos a la comercialización de la formulación oral, la incidencia de prolongación del intervalo QTc por encima de 500 msec, fue de 3 en un total de 3.266 pacientes (0,1%) tratados con ziprasidona y de 1 en un total

de 538 pacientes (0,2%) que recibieron placebo.

Algunos fármacos que prolongan el intervalo QT en más de 500 mseg, incluyendo a los antiarrítmicos de las Clases IA y III, se han visto asociados con la rara manifestación de torsade de pointes, una arritmia que pone en peligro la vida. (Véase la sección 4.3.)

Raras veces se han producido reportes post-comercialización de torsade de pointes, en pacientes con múltiples factores de confusión tomando ziprasidona. No se ha establecido una relación causativa con la ziprasidona.

La ziprasidona se debe usar con precaución en pacientes con los siguientes factores de riesgo:

- Bradicardia,
- Desequilibrio electrolítico.
- Uso concomitante con medicamentos que prolonguen el intervalo QT.

Alteraciones electrolíticas como la hipopotasemia y la hipomagnesemia aumentan el riesgo de arritmias malignas y deben ser corregidas antes de iniciar el tratamiento con ziprasidona. Si se trata a pacientes con enfermedad cardíaca estable, se debe considerar hacer una revisión electrocardiográfica antes de iniciar el tratamiento. El uso concomitante con otros medicamentos que prolongan el intervalo QT está contraindicado

Si se observan o se reportan síntomas cardíacos sugestivos de arritmias durante el tratamiento, se debe efectuar una evaluación diagnóstica cardíaca apropiada. Si el intervalo QTc es mayor de 500 mseg, se recomienda suspender el tratamiento (véase la Sección 4.3.)

Tromboembolismo venoso

Se han informado casos de tromboembolismo venoso (TEV) con fármacos antipsicóticos. Debido a que los pacientes tratados con antipsicóticos a menudo presentan factores de riesgo adquiridos de TEV, deben identificarse todos los posibles factores de riesgo de TEV antes y durante el tratamiento con ziprasidona y tomarse medidas preventivas.

Hipotensión Ortostática

La ziprasidona puede inducir hipotensión ortostática asociada con mareos, taquicardia y, en algunos pacientes, síncope, especialmente durante el período de dosis inicial, probablemente reflejando sus propiedades antagonistas alfa 1-adrenérgicas. Se informó síncope en el 0,6% de los pacientes tratados con ziprasidona. Ziprasidona debe utilizarse con especial precaución en pacientes con enfermedad cardiovascular conocida, enfermedad cerebrovascular o afección que predisponga a los pacientes a la hipotensión.

Síndrome Neuroléptico Maligno (SNM)

El Síndrome Neuroléptico Maligno (SNM), un complejo potencialmente fatal, ha sido reportado en asociación con fármacos antipsicóticos, incluida la ziprasidona. Si un paciente desarrolla signos y síntomas indicativos de SNM, o presenta una fiebre alta inexplicable sin manifestaciones clínicas adicionales de SNM, se le deben descontinuar todos los medicamentos antipsicóticos.

Reacciones adversas cutáneas graves

Reacción adversa con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS por sus siglas en inglés) ha sido reportada con la exposición a ziprasidona. DRESS consiste en una combinación de tres o más de las siguientes reacciones cutáneas (tales como erupción o dermatitis exfoliativa), eosinofilia, fiebre, linfadenopatía y una o más complicaciones sistémicas tales como hepatitis, nefritis, neumonitis, miocarditis, y pericarditis.

Otras reacciones adversas cutáneas graves, como el síndrome de Stevens-Johnson, se han reportado con la exposición a ziprasidona.

Reacciones adversas cutáneas graves son algunas veces fatales. Suspenda la ziprasidona si se producen reacciones adversas cutáneas graves.

Disquinesia Tardía

Como ocurre con otros antipsicóticos, existe la posibilidad de que la ziprasidona cause, después de un tratamiento prolongado, disquinesia tardía y otros síntomas extrapiramidales. Si aparecen signos y síntomas de disquinesia tardía, se debe considerar una disminución de la dosis o la discontinuación de la ziprasidona.

Caídas

Los medicamentos antipsicóticos (incluido ziprasidona) pueden causar somnolencia, hipotensión postural e inestabilidad motora y sensorial, la cual puede llevar a caídas y consecuentemente, fracturas u otras lesiones. Para pacientes con enfermedades, condiciones o medicamentos que pueden exacerbar estos efectos, se debe completar una evaluación del riesgo de caída cuando se inicie el tratamiento antipsicótico; en pacientes con una terapia antipsicótica de larga duración, esta se debe realizar de manera periódica.

Convulsiones

Al igual que para otros antipsicóticos, se recomienda precaución cuando se traten pacientes con antecedentes de convulsiones.

Fármacos que Actúan en el SNC/Alcohol

Como los principales efectos de la ziprasidona se producen sobre el SNC, se debe tener precaución cuando sea usada en combinación con otros agentes que actúen a nivel central, incluidos el alcohol y otros fármacos que actúan sobre los sistemas dopaminérgico y serotoninérgico.

Mortalidad Aumentada en Pacientes de Edad Avanzada con Psicosis Relacionadas con Demencia

Se ha demostrado que los pacientes de edad avanzada con psicosis relacionadas con demencia están en mayor riesgo de muerte y/o eventos adversos cerebrovasculares potenciales, en comparación con placebo, cuando se tratan con ciertos fármacos antipsicóticos. La información obtenida en los estudios de ziprasidona en el tratamiento de pacientes con demencia, son insuficientes para llegar a conclusiones sobre si existe o no un mayor riesgo de muerte con la ziprasidona *versus* placebo en esta población de pacientes. La ziprasidona no está aprobada para el tratamiento de pacientes de edad avanzada con psicosis relacionadas con demencia.

Priapismo

Con la utilización de antipsicóticos, incluido ziprasidona se han reportado casos de priapismo. Como sucede con otros medicamentos psicotrópicos, esta reacción adversa no parece depender de la dosis ni estar relacionada con la duración del tratamiento.

Hiperprolactinemia

Como ocurre con otros medicamentos que antagonizan los receptores D2 de dopamina, la ziprasidona puede elevar las concentraciones de prolactina. Alteraciones como galactorrea, amenorrea, ginecomastia e impotencia se han reportado con componentes que elevan la prolactina. La hiperprolactinemia de larga duración puede conllevar, cuando está asociada con hipogonadismo, a disminución de la densidad ósea.

Presión Arterial

Pueden ocurrir mareos, taquicardia, hipertensión o hipotensión postural después de la administración intramuscular de Ziprasidona. Se debe tener precaución, particularmente en pacientes ambulatorios.

Suicidio

La posibilidad de ideación suicida o intento de suicidio es inherente a enfermedades psicóticas o trastorno bipolar. La estrecha supervisión de pacientes de alto riesgo deberá estar asociada a la terapia con el medicamento. Las formulaciones de ziprasidona deberán contener la cantidad de cápsulas consistentes con una adecuada terapia del paciente, con el fin de reducir el riesgo de sobredosificación.

Riesgo de disfunción urinaria (incontinencia / retención).

Riesgo de apnea obstructiva del sueño.

Riesgo de sonambulismo y trastornos relacionados.

Información sobre excipientes

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

4.5 Interacciones con otros Medicamentos y Otras Formas de Interacción

Uso concomitante con medicamentos que prolongan el Intervalo QT.

No se han realizado estudios farmacocinéticos ni farmacodinámicos con ziprasidona y otros medicamentos que prolongan el intervalo QT. No se puede descartar un efecto aditivo de ziprasidona y estos medicamentos, por lo que no debe administrarse ziprasidona con medicamentos que prolongan el intervalo QT como antiarrítmicos de Clase IA y III, trióxido de arsénico, halofantrina, acetato de levometadilo, mesoridazina,

tioridazina, pimozida, esparfloxacino, gatifloxacino, moxifloxacino, mesilato de dolasetrón, mefloquina, sertindol o cisaprida (véase la sección 4.4 - Intervalo QT).

Medicamentos Antiarrítmicos Clases IA y III (véase la sección 4.3 y 4.4 Intervalo QT).

Medicamentos que actúan en el SNC/Alcohol.

Teniendo en cuenta los principales efectos de ziprasidona, se debería tener precaución cuando se administre en asociación con otros medicamentos de acción central y alcohol (véase la sección 4.4 Fármacos que actúan en el SNC/Alcohol).

Efectos de la Ziprasidona sobre Otros Fármacos

Usando microsomas hepáticos humanos, se demostró que la ziprasidona no tiene efectos inhibitorios sobre el CYP1A2, CYP2C9 o CYP2C19. La concentración de ziprasidona necesaria para inhibir el CYP2D6 y CYP3A4 *in vitro*, es por lo menos 1.000 veces mayor que las concentraciones libres que pueden esperarse *in vivo*.

Dextrometorfano – En consistencia con los resultados *in vitro*, un estudio en voluntarios sanos demostró que ziprasidona no altera el metabolismo mediado por el CYP2D6 del dextrometorfano a su principal metabolito, el dextrorfano.

Anticonceptivos orales – La administración de ziprasidona no resulta en ningún cambio significativo en la farmacocinética de los estrógenos (etinilestradiol, un sustrato del CYP3A4) o de los compuestos que contienen progesterona.

Litio – La coadministración de ziprasidona y litio, no afecta la farmacocinética del litio.

Unión a las proteínas – La ziprasidona se une extensivamente a las proteínas plasmáticas. La unión *in vitro* de la ziprasidona a las proteínas del plasma, no fue alterada por la warfarina o el propranolol, dos fármacos con fuerte unión a las proteínas, ni la ziprasidona alteró la unión de esos fármacos en el plasma humano. Por lo tanto, es improbable que se produzcan interacciones de drogas con la ziprasidona, explicadas por desplazamiento.

Efectos de Otros Fármacos sobre la Ziprasidona

Los datos *in vitro* y los datos derivados de estudios en animales, sugieren que la ziprasidona puede ser un sustrato de la glicoproteína P (gp-P). Se desconoce la relevancia *in vivo* para humanos.

El ketoconazol (400 mg / día), un potente inhibidor de CYP3A4, que también inhibe la gp-P, produjo un aumento de aproximadamente 35% en la exposición de ziprasidona (ABC y Cmax). Debido a que la ziprasidona es un sustrato de CYP3A4 y la inducción de CYP3A4 y gp-P se relaciona, la coadministración con inductores del CYP3A4 y de gp-P, tales como la carbamazepina, la rifampicina y la hierba de San Juan, podría provocar disminución de las concentraciones de ziprasidona. La carbamazepina, un inductor de la CYP3A4, en dosis de 200 mg dos veces al día, produjo una disminución del 36% en la exposición a la ziprasidona.

La cimetidina, un inhibidor inespecífico del CYP, no afectó significativamente la farmacocinética de ziprasidona.

Antiácidos – Dosis múltiples de antiácidos contentivos de aluminio y magnesio, no afectaron la farmacocinética de la ziprasidona.

4.6 Fertilidad, embarazo y Lactancia

Uso en el Embarazo

No se han conducido estudios en mujeres embarazadas. Por lo tanto, a las mujeres en edad fértil que tomen la ziprasidona, se les debe aconsejar el uso de algún método anticonceptivo adecuado. Los neonatos expuestos a medicamentos antipsicóticos durante el tercer trimestre de embarazo están en riesgo de síntomas extrapiramidales y/o de abstención después de la aplicación. En estos neonatos se han presentado reportes de agitación, hipertonía, hipotonía, temblor, somnolencia, disnea y trastornos alimenticios. Ziprasidona debe utilizarse durante el embarazo únicamente si el posible beneficio para la madre supera el posible riesgo para el feto (Ver sección 5.3.).

Uso en la Lactancia

No se dispone de estudios adecuados y bien controlados en mujeres en etapa de lactancia. La información limitada indica que ziprasidona es excretada en la leche materna a niveles muy bajos. A las pacientes se les debe recomendar que eviten amamantar si están tomando ziprasidona.

Fertilidad

No se dispone de estudios adecuados y bien controlados en mujeres y hombres expuestos a ziprasidona.

Anticoncepción- Mujeres con potencial de concebir que reciban ziprasidona deben ser advertidas de usar un método anticonceptivo adecuado.

4.7 Efectos sobre la Capacidad para Manejar y Utilizar Máquinas

La ziprasidona puede ocasionar somnolencia. Se le debe advertir a los pacientes, que tengan especial cuidado al operar maquinarias peligrosas, inclusive automóviles, hasta que tengan una certeza razonable de que la ziprasidona no los afecta adversamente.

4.8 Efectos Indeseables

Experiencia en Ensayos Clínicos

Dado que los ensayos clínicos se realizan en condiciones muy diferentes, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un medicamento no se

pueden comparar directamente con las tasas obtenidas en los ensayos clínicos de otro medicamento y quizá no reflejen las tasas observadas en la práctica.

Los ensayos clínicos de la ziprasidona oral incluyeron aproximadamente a 5700 pacientes y/o sujetos normales expuestos a una o más dosis de la ziprasidona. De los 5700, >4800 eran pacientes que participaron en ensayos de eficacia con dosis múltiples y sus experiencias correspondían a aproximadamente 1831 años-paciente. Entre estos pacientes, se incluyen los siguientes: (1) 4331 pacientes que participaron en ensayos de dosis múltiples, principalmente de esquizofrenia, lo que representa aproximadamente 1698 años-paciente de exposición a partir del 2000-02-05, y (2) 472 pacientes que participaron en ensayos de manía bipolar, lo que representa aproximadamente 133 años-paciente de exposición. Otros 127 pacientes con trastorno bipolar participaron en un estudio de tratamiento de mantenimiento a largo plazo, lo que representa aproximadamente 74,7 años-paciente de exposición a la ziprasidona. Las condiciones y la duración del tratamiento con la ziprasidona incluyeron estudios abiertos y doble ciego, estudios con pacientes ambulatorios y hospitalizados, y exposiciones a corto y largo plazo.

Las reacciones adversas que se presentaron durante la exposición se obtuvieron mediante la recopilación de experiencias adversas informadas en forma voluntaria, así como los resultados de los exámenes físicos, los signos vitales, los pesos, los análisis de laboratorio, los ECG y los resultados de los exámenes oftalmológicos.

Las frecuencias de las reacciones adversas informadas representan la proporción de individuos que experimentaron, al menos una vez, una reacción adversa emergente del tratamiento de los tipos enumerados. Se consideró que una reacción era emergente del tratamiento si se presentaba por primera vez o si empeoraba mientras se recibía el tratamiento después de la evaluación inicial.

Hallazgos Adversos Observados en los Ensayos Controlados con Placebo a Corto Plazo de la Ziprasidona Oral

Los siguientes hallazgos se basan en los ensayos de precomercialización controlados con placebo a corto plazo para la esquizofrenia (un grupo de dos ensayos de dosis fija de 6 semanas y dos de 4 semanas) y para la manía bipolar (un grupo de dos ensayos de dosis flexible de 3 semanas) en los que se administró la ziprasidona en dosis que oscilaron entre 10 mg/día a 200 mg/día.

Reacciones Adversas Observadas con Mayor Frecuencia en los Ensayos Controlados con Placebo a Corto Plazo

Las siguientes reacciones adversas fueron las reacciones adversas relacionadas con la administración de la ziprasidona que se observaron con mayor frecuencia (incidencia del $\geq 5\%$) y que no se observaron con una incidencia equivalente entre los pacientes tratados con el placebo (la incidencia con la ziprasidona fue de al menos el doble de la incidencia con el placebo):

Ensayos de esquizofrenia (*consultar la Tabla 1*)

- Somnolencia
- Infección de las vías respiratorias

Ensayos de trastorno bipolar (*consultar la Tabla 2*)

- Somnolencia
- Síntomas extrapiramidales que incluyen los siguientes términos de reacciones adversas: síndrome extrapiramidal, hipertonía, distonía, discinesia, hipocinesia, temblor, parálisis y espasmos. Ninguna de estas reacciones adversas se presentó en forma individual con una incidencia >10% en los ensayos de manía bipolar.
- Mareos que incluyen los términos de las reacciones adversas mareos y sensación de aturdimiento.
- Acatisia
- Visión anormal
- Astenia
- Vómitos

ESQUIZOFRENIA

Reacciones Adversas Asociadas con la Interrupción del Tratamiento en los Ensayos Controlados con Placebo a Corto Plazo de la Ziprasidona Oral

Aproximadamente el 4,1% (29/702) de los pacientes tratados con la ziprasidona en estudios a corto plazo controlados con placebo interrumpieron el tratamiento debido a una reacción adversa, en comparación con aproximadamente el 2,2% (6/273) de los tratados con el placebo. La reacción más frecuente asociada con el abandono del tratamiento fue la erupción, incluidos 7 abandonos por erupciones entre los pacientes con la ziprasidona (1%) en comparación con ningún paciente con el placebo.

Reacciones Adversas que Ocurrieron con una Incidencia del $\geq 2\%$ entre los Pacientes Tratados con la Ziprasidona en los Ensayos a Corto Plazo, Orales y Controlados con Placebo

En la Tabla 1, se enumera la incidencia, redondeada al porcentaje más próximo, de las reacciones adversas emergentes del tratamiento, que se presentaron durante el tratamiento agudo (hasta 6 semanas), con predominio de pacientes con esquizofrenia; solamente se incluyeron las reacciones que se presentaron en $\geq 2\%$ de los pacientes tratados con la ziprasidona y para las cuales la incidencia en los pacientes tratados con la ziprasidona fue mayor que la incidencia en los pacientes tratados con el placebo.

Tabla 1: Incidencia de las Reacciones Adversas Emergentes del Tratamiento en Ensayos Controlados con Placebo, Orales y a Corto Plazo-Esquizofrenia

Sistema Corporal/Reacción Adversa	Porcentaje de Pacientes que Informaron Reacciones	
	Ziprasidona (N= 702)	Placebo (N= 273)
Cuerpo en general		
Astenia	5	3
Lesión accidental	4	2
Dolor de pecho	3	2
Cardiovascular		
Taquicardia	2	1
Digestivo		
Náuseas	10	7
Estreñimiento	9	8
Dispepsia	8	7
Diarrea	5	4
Sequedad bucal	4	2
Anorexia	2	1
Nervioso		
Síntomas extrapiramidales*	14	8
Somnolencia	14	7
Acatisia	8	7
Mareos**	8	6
Respiratorio		
Infección de las vías respiratorias	8	3
Rinitis	4	2
Incremento de la tos	3	1
Piel y anexos		
Erupción	4	3
Dermatitis fúngica	2	1
Sentidos especiales		
Visión anormal	3	2

* Los síntomas extrapiramidales incluyen los siguientes términos de reacciones adversas: síndrome extrapiramidal, hipertonía, distonía, discinesia, hipocinesia, temblor, parálisis y espasmos. Ninguna de estas reacciones adversas se presentó en forma individual con una incidencia >5% en los ensayos de esquizofrenia.

** Los mareos incluyen los términos de reacciones adversas de mareos y sensación de aturdimiento.

Dependencia a la Dosis de las Reacciones Adversas en los Ensayos Controlados con Placebo, de Dosis Fija y a Corto Plazo

Un análisis de la respuesta a la dosis en el conjunto de datos de 4 estudios de esquizofrenia reveló una relación aparente entre las reacciones adversas y la dosis para las siguientes reacciones: astenia, hipotensión postural, anorexia, sequedad bucal, incremento de la salivación, artralgia, ansiedad, mareos, distonía, hipertonía, somnolencia, temblor, rinitis, erupciones y visión anormal.

Síntomas Extrapiramidales (EPS)

La incidencia de los EPS informados (que incluyeron los términos de las reacciones adversas: síndrome extrapiramidal, hipertonía, distonía, discinesia, hipocinesia, temblor, parálisis y espasmos) para los pacientes tratados con la ziprasidona en los ensayos de esquizofrenia a corto plazo y controlados con placebo fue del 14% frente al 8% para el placebo. Los datos recopilados en forma objetiva de esos ensayos en la Escala de Calificación Simpson-Angus (para los EPS) y en Escala de Acatisia de Barnes (para la acatisia) no revelaron, en general, diferencias entre la ziprasidona y el placebo.

Distonía

Efectos de clase: pueden presentarse síntomas de distonía y contracciones anormales prolongadas de grupos musculares en individuos susceptibles durante los primeros días del tratamiento. Los síntomas distónicos incluyen: espasmo de los músculos del cuello, que a veces progresa a una opresión de la garganta, disfagia, dificultad respiratoria y/o protrusión de la lengua. Si bien estos síntomas pueden presentarse con dosis bajas, se presentan con más frecuencia y con mayor severidad con dosis de medicamentos antipsicóticos de primera generación más altas y de mayor potencia. Se observa un riesgo elevado de distonía aguda en sujetos de sexo masculino y en los grupos de menor edad.

Cambios en los Signos Vitales

La ziprasidona se asocia con la hipotensión ortostática.

Cambios en el ECG

La ziprasidona se asocia con un incremento en el intervalo QTc. En los ensayos de esquizofrenia, la ziprasidona se asoció con un incremento medio en la frecuencia cardiaca de 1,4 pulsaciones por minuto en comparación con una reducción de 0,2 pulsaciones por minuto entre los pacientes tratados con el placebo.

Otras Reacciones Adversas Observadas Durante la Evaluación de Precomercialización de la Ziprasidona Oral

A continuación se presenta una lista de términos de COSTART que reflejan las reacciones emergentes del tratamiento según se definen en la introducción de la Sección EFECTOS INDESEABLES INFORMADOS por los pacientes tratados con la ziprasidona en los ensayos de esquizofrenia con dosis múltiples >4 mg/día en la base de datos de 3834 pacientes. Se incluyeron todas las reacciones informadas, excepto las que ya se habían enumerado en la Tabla 1 o en otra parte del prospecto, los términos de reacciones que eran demasiado generales y que se consideraban como no informativos, las reacciones informadas solamente una vez y que no tenían una probabilidad sustancial de ser potencialmente mortales de forma aguda, las reacciones que forman parte de la enfermedad que se está tratando o que son comunes como reacciones de fondo, y las reacciones que se consideran poco probables de estar relacionadas con el medicamento. Cabe destacar que, a pesar de que las reacciones informadas se presentaron durante el tratamiento con la ziprasidona, no necesariamente fueron causadas por este medicamento.

Las reacciones adversas también se clasifican por sistema corporal y se enumeran en orden de frecuencia descendente de acuerdo con las siguientes definiciones:

Frecuente: reacciones adversas que se presentan en al menos 1/100 pacientes ($\geq 1,0\%$ de los pacientes) (esta lista incluye solamente las que no aparecen en los resultados tabulados de los ensayos controlados con placebo);

Poco frecuente: reacciones adversas que se presentan en 1/100 a 1/1000 pacientes (del 0,1% al 1,0% de los pacientes)

Rara: reacciones adversas que se presentan en $< 1/1000$ pacientes ($< 0,1\%$ de los pacientes).

Cuerpo en General

Frecuente dolor abdominal, síndrome gripal, fiebre, caída accidental, edema facial, escalofríos, reacción de fotosensibilidad, dolor en un costado, hipotermia, accidente en vehículo motorizado

Sistema Cardiovascular

Frecuente taquicardia, hipertensión, hipotensión postural

Poco frecuente bradicardia, angina de pecho, fibrilación auricular

Rara bloqueo AV de primer grado, bloqueo de rama, flebitis, embolia pulmonar, cardiomegalia, infarto cerebral, accidente cerebrovascular, tromboflebitis profunda, miocarditis, tromboflebitis

Sistema Digestivo

Frecuente anorexia, vómitos

Poco frecuente rectorragia, disfagia, edema de lengua

Rara hemorragia gingival, ictericia, retención fecal, incremento de la gamma-glutamiltanspeptidasa, hematemesis, ictericia colestásica, hepatitis, hepatomegalia, leucoplaquia de la boca, depósitos grasos en el hígado, melena

Sistema Endocrino

Rara hipotiroidismo, hipertiroidismo, tiroiditis

Sistema Hematológico y Linfático

Poco frecuente anemia, equimosis, leucocitosis, leucopenia, eosinofilia, linfadenopatía

Rara trombocitopenia, anemia hipocrómica, linfocitosis, monocitosis, basofilia, linfedema, policitemia, trombocitemia

Trastornos del Metabolismo y de la Nutrición

Poco frecuente sed, incremento de las transaminasas, edema periférico, hiperglucemia, incremento de la creatina fosfoquinasa, incremento de la fosfatasa alcalina, hipercolesterolemia, deshidratación, incremento de la deshidrogenasa láctica, albuminuria, hipocalemia

Rara incremento del BUN, incremento de la creatinina, hiperlipidemia, hipocolesterolemia, hiperpotasemia, hipocloremia, hipoglucemia, hiponatremia, hipoproteinemia, reducción de la tolerancia a la glucosa, gota, hipercloremia, hiperuricemia, hipocalcemia, reacción hipoglucémica, hipomagnesemia, cetosis, alcalosis respiratoria

Sistema Musculoesquelético

Frecuente *mialgia*

Poco frecuente tenosinovitis

Rara miopatía

Sistema Nervioso

Frecuente agitación, síndrome extrapiramidal, temblor, distonía, hipertonía, discinesia, hostilidad, espasmos, parestesia, confusión, vértigo, hipocinesia, hipercinesia, marcha anormal, crisis oclógira, hipoestesia, ataxia, amnesia, rigidez de rueda dentada, delirio, hipotonía, acinesia, disartria, síndrome de abstinencia, síndrome bucogloso, coreoatetosis, diplopía, incoordinación, neuropatía

Poco frecuente parálisis

Rara mioclono, nistagmo, tortícolis, parestesia circumoral, opistótonos, incremento de los reflejos, trismo

Sistema Respiratorio

Frecuente disnea

Poco frecuente neumonía, epistaxis

Rara hemoptisis, laringismo

Piel y Anexos

Poco frecuente erupción maculopapular, urticaria, alopecia, eccema, dermatitis exfoliativa, dermatitis de contacto, erupción vesiculobulosa

Sentidos Especiales

Frecuente dermatitis fúngica

Poco frecuente conjuntivitis, sequedad ocular, tinnitus, blefaritis, cataratas, fotofobia

Rara hemorragia ocular, defectos del campo visual, queratitis, queratoconjuntivitis

Sistema Urogenital

Poco frecuente impotencia, eyaculación anormal, amenorrea, hematuria, menorragia, lactancia femenina, poliuria, metrorragia con retención urinaria, disfunción sexual masculina, anorgasmia, glucosuria

Rara ginecomastia, hemorragia vaginal, nicturia, oliguria, disfunción sexual femenina,

hemorragia uterina

TRASTORNO BIPOLAR

Tratamiento a Corto Plazo de Episodios Maníacos o Mixtos

Reacciones Adversas Asociadas con la Interrupción del Tratamiento en los Ensayos a Corto Plazo Controlados con Placebo

Aproximadamente el 6,5% (18/279) de los pacientes tratados con la ziprasidona en estudios a corto plazo controlados con placebo interrumpieron el tratamiento debido a una reacción adversa, en comparación con aproximadamente el 3,7% (5/136) de los tratados con el placebo. Las reacciones adversas más frecuentes asociadas con el abandono del tratamiento en los pacientes tratados con la ziprasidona fueron: acatisia, ansiedad, depresión, mareos, distonía, erupción y vómitos, con 2 abandonos para cada una de estas reacciones entre los pacientes tratados con la ziprasidona (1%) en comparación con un paciente tratado con el placebo para la distonía y para la erupción (1%) y ningún paciente tratado con el placebo para el resto de las reacciones adversas.

Reacciones Adversas que Ocurrieron con una Incidencia del $\geq 2\%$ entre los Pacientes Tratados con la Ziprasidona en los Ensayos a Corto Plazo, Orales y Controlados con Placebo

En la Tabla 2, se enumera la incidencia, redondeada al porcentaje más próximo, de las reacciones adversas emergentes del tratamiento que se presentaron durante el tratamiento a corto plazo (hasta 3 semanas) de pacientes con manía bipolar; solamente se incluyeron las reacciones que se presentaron en $\geq 2\%$ de los pacientes tratados con la ziprasidona y cuya incidencia entre los pacientes tratados con la ziprasidona fue mayor que la incidencia en los pacientes tratados con el placebo.

Tabla 2: Incidencia de las Reacciones Adversas Emergentes del Tratamiento en Ensayos Controlados con Placebo, Orales y a Corto Plazo-Episodios Maníacos y Mixtos Asociados con el Trastorno Bipolar

Sistema Corporal/Reacción Adversa	Porcentaje de Pacientes que Informaron Reacciones	
	Ziprasidona (N= 279)	Placebo (N= 136)
Cuerpo en general		
Cefalea	18	17
Astenia	6	2
Lesión accidental	4	1
Cardiovascular		
Hipertensión	3	2
Digestivo		
Náuseas	10	7
Diarrea	5	4
Sequedad bucal	5	4
Vómitos	5	2

Sistema Corporal/Reacción Adversa	Porcentaje de Pacientes que Informaron Reacciones	
	Ziprasidona (N= 279)	Placebo (N= 136)
Incremento de la salivación	4	0
Edema de lengua	3	1
Disfagia	2	0
Musculoesquelético		
Mialgia	2	0
Nervioso		
Somnolencia	31	12
Síntomas extrapiramidales*	31	12
Mareos**	16	7
Acatisia	10	5
Ansiedad	5	4
Hipoestesia	2	1
Trastorno del habla	2	0
Respiratorio		
Faringitis	3	1
Disnea	2	1
Piel y anexos		
Dermatitis fúngica	2	1
Sentidos especiales		
Visión anormal	6	3

* Los síntomas extrapiramidales incluyen los siguientes términos de reacciones adversas: síndrome extrapiramidal, hipertonía, distonía, discinesia, hipocinesia, temblor, parálisis y espasmos. Ninguna de estas reacciones adversas se presentó en forma individual con una incidencia >10% en los ensayos de manía bipolar.

** Los mareos incluyen los términos de reacciones adversas de mareos y sensación de aturdimiento.

Las exploraciones de las interacciones basadas en el sexo no revelaron diferencias de importancia clínica en la incidencia de las reacciones adversas basadas en este factor demográfico.

Experiencia Poscomercialización

Se identificaron las siguientes reacciones adversas durante la administración posterior a la aprobación de la ziprasidona. Debido a que estas reacciones se informan de manera voluntaria por una población de tamaño desconocido, no siempre es posible calcular de manera confiable la frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al medicamento.

Los informes de reacciones adversas que no se enumeraron anteriormente y que se han recibido a partir de la introducción en el mercado incluyen episodios raros de lo siguiente: *trastornos cardiacos*: taquicardia, torsade de pointes (en presencia de varios factores de confusión); *Trastornos del sistema digestivo*: hinchazón de la lengua; *trastornos mamarios y del sistema reproductor*: galactorrea, priapismo; *trastornos del sistema nervioso*: parálisis facial, síndrome neuroléptico maligno, síndrome de la serotonina (sola o en combinación con medicamentos serotoninérgicos), discinesia tardía; *trastornos psiquiátricos*: insomnio, manía/hipomanía; *trastornos de la piel y del tejido subcutáneo*:

reacción alérgica (como la dermatitis alérgica, el angioedema, el edema orofacial y la urticaria), erupción, reacción al medicamento con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS); *trastornos del sistema urogenital*: enuresis, incontinencia urinaria; *trastornos vasculares*: hipotensión postural, síncope.

4.9 Sobredosificación

La experiencia de sobredosificación con ziprasidona es limitada. La ingestión más grande confirmada en una sola toma, es de 12.800 mg. En este caso, se reportaron síntomas extrapiramidales y un intervalo QTc de 446 mseg (sin secuelas cardíacas). En general, los síntomas reportados más comúnmente en los casos de sobredosis, son síntomas extrapiramidales, somnolencia, temblor y ansiedad.

No existe un antídoto específico para la ziprasidona. En los casos de sospecha de una sobredosis, se debe considerar la posibilidad de que pudiesen estar involucradas múltiples drogas. En los casos de sobredosificación aguda, se debe establecer y mantener una vía aérea y asegurarse de que existan ventilación y oxigenación adecuadas. Se debe considerar efectuar un lavado gástrico (después de intubación si el paciente está inconsciente) y la administración de carbón activado, conjuntamente con un laxante. La posibilidad de embotamiento, convulsiones o reacciones distónicas de la cabeza y del cuello después de la sobredosificación, puede crear un riesgo de aspiración al provocar el vómito. Se debe iniciar inmediatamente el monitoreo cardiovascular, el cual debe incluir un registro electrocardiográfico continuo, para identificar posibles arritmias. Debido al alto grado de unión de la ziprasidona con las proteínas plasmáticas, es poco probable que la hemodiálisis sea de utilidad para el tratamiento de la sobredosificación. La vigilancia médica debe ser continua, hasta que el paciente se haya recuperado.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades Farmacodinámicas

Estudios de Unión a Receptores

La ziprasidona tiene una elevada afinidad por los receptores de la dopamina del tipo 2 (D₂) y una afinidad sustancialmente mayor hacia los receptores de la serotonina del tipo 2_A (5HT_{2A}). La ziprasidona también interactúa con los receptores de serotonina 5HT_{2C}, 5HT_{1D} y 5HT_{1A}, siendo su afinidad por ellos igual o mayor que su afinidad por el receptor D₂. La ziprasidona tiene afinidad moderada por los transportadores de la serotonina neuronal y de la norepinefrina. La ziprasidona presenta afinidad moderada por los receptores H₁ y alfa₁ de la histamina. El antagonismo de estos últimos receptores, se ha relacionado con somnolencia e hipotensión ortostática, respectivamente. La ziprasidona ha demostrado que tiene una afinidad insignificante en los receptores muscarínicos M₁. El antagonismo de este receptor se ha relacionado con disminución de la memoria.

Estudios Funcionales de Receptores

Se ha demostrado que la ziprasidona es antagonista de ambos receptores, tipo 2_A de la serotonina (5HT_{2A}) y tipo 2 de la dopamina (D₂). Se ha propuesto que la actividad antipsicótica es mediada, en parte, a través de esta combinación de acciones antagonistas.

La ziprasidona también es un antagonista potente de los receptores 5HT_{2C} y 5HT_{1D}, un agonista potente del receptor 5HT_{1A} e inhibe la recaptación neuronal de la norepinefrina y la serotonina.

Estudios TEP en Humanos

Usando tomografía por emisión de positrones (TEP), se demostró que el bloqueo de los receptores, a las 12 horas de administrar dosis únicas de 40 mg, fue mayor de 80% para los receptores tipo 5HT_{2A} y mayor de 50% para los receptores tipo D₂.

Información Adicional de Estudios Clínicos

En un estudio comparativo doble ciego, se midieron parámetros metabólicos que incluían niveles en ayuno de colesterol total, triglicéridos, insulina y un índice de resistencia a la insulina (RI). En los pacientes que recibían la ziprasidona, no se observaron cambios significativos desde línea-base en ninguno de dichos parámetros metabólicos.

Resultados de un estudio a largo plazo sobre seguridad posterior a la comercialización del producto

Se llevó a cabo un estudio aleatorio posterior a la autorización del producto de 18.239 pacientes con seguimiento observacional por un año con el propósito de determinar si el efecto de ziprasidona sobre el intervalo QTc se asocia con un incremento del riesgo de la mortalidad distinta del suicidio en los pacientes con esquizofrenia. Dicho estudio, el cual se efectuó en contextos naturalistas de la práctica clínica, no demostró ninguna diferencia en el índice de mortalidad distinta del suicidio entre los tratamientos de ziprasidona y olanzapina.

5.2 Propiedades Farmacocinéticas

Después de la administración oral de dosis múltiples de ziprasidona con alimentos, las concentraciones séricas pico se producen típicamente seis a ocho horas post-dosis. La ziprasidona demostró una cinética lineal dentro del rango de dosis terapéuticas de 40-80 mg dos veces al día, en sujetos alimentados.

La biodisponibilidad absoluta de una dosis de 20 mg, es de 60% con alimentos. La absorción de la ziprasidona es disminuida en más de un 50%, cuando se administra en condiciones de ayuno. En un estudio de dosis múltiples, se demostró bioequivalencia entre la suspensión oral y las cápsulas de ziprasidona, bajo condiciones de estado estacionario. En un estudio de administración de dosis única, se demostró bioequivalencia con respecto al área bajo la curva (ABC). Con la suspensión oral se obtuvo una C_{max} un poco menor, que con las cápsulas.

La dosificación dos veces al día, generalmente resulta en la obtención del estado estacionario en el lapso de tres días. Las exposiciones sistémicas en el estado estacionario, se relacionan con las dosis.

La vida media de eliminación terminal promedio de la ziprasidona en el estado estacionario, es de aproximadamente 6,6 horas después de la administración oral. La depuración sistémica promedio de la ziprasidona administrada por vía intravenosa, es de 7,5 mL/min/kg y el volumen de distribución es de aproximadamente 1,5 L/kg. La

ziprasidona se une extensamente (> 99%) a las proteínas plasmáticas y aparentemente esta unión es independiente de la concentración del fármaco.

La ziprasidona sufre un extenso metabolismo después de su administración oral, con tan sólo una pequeña cantidad excretada en la orina (< 1%) o en las heces (< 4%) como fármaco inalterado. La ziprasidona es depurada principalmente por 3 vías metabólicas, con formación de 4 metabolitos circulantes principales, sulfóxido de benzisotiazol piperazina (SBP), sulfona de SBP, sulfóxido de ziprasidona y S-metil-dihidroziprasidona. Aproximadamente el 20% de la dosis se excreta en la orina, y aproximadamente el 66% en las heces. La ziprasidona inalterada representa aproximadamente el 44% del material presente en el suero, relacionado con el fármaco libre.

Ziprasidona se metaboliza principalmente a través de 2 vías: Reducción y metilación para generar S-metildihidroziprasidona los cuales corresponden a aproximadamente dos tercios del metabolismo, y el metabolismo oxidativo que corresponde al otro tercio. Los estudios *in vitro* utilizando fracciones subcelulares hepáticas indican que S-metildihidroziprasidona se genera en dos pasos. Estos estudios muestran que el primer paso está mediado principalmente por reducción química realizada por el glutatión así como por reducción enzimática por la aldehído oxidasa. El segundo paso es la metilación mediada por tioril metiltransferasa. Los estudios *in vitro* indican que CYP3A4 es el citocromo principal P-450 que cataliza el metabolismo oxidativo de ziprasidona.

Cuando se estudian *in vitro*, la ziprasidona, la S-metil-dihidroziprasidona y el sulfóxido de ziprasidona comparten propiedades que pudiesen predecir la prolongación del intervalo QTc. La S-metil-dihidroziprasidona se elimina principalmente por excreción fecal y metabolismo catalizado por la CYP3A4. El sulfóxido se elimina por extracción renal y a través de una vía metabólica secundaria catalizada por la CYP3A4.

En un estudio de fase I, el inhibidor de la CYP3A4 ketoconazol (400 mg/día), aumentó las concentraciones séricas de ziprasidona en < 40%. En el T_{máx} esperado para la ziprasidona, la concentración sérica de la S-metil-dihidroziprasidona aumentó en aproximadamente 55% durante el tratamiento con ketoconazol. No se observó una prolongación adicional del intervalo QTc.

No se observaron diferencias clínicamente significativas en la farmacocinética de ziprasidona, después de su administración oral en sujetos jóvenes o de edad avanzada, de sexo masculino o femenino.

La evaluación farmacocinética de las concentraciones séricas de ziprasidona de pacientes tratados oralmente, no reveló ninguna diferencia farmacocinética significativa entre fumadores y no fumadores.

No se han observado diferencias farmacocinéticas marcadas con ziprasidona oral en pacientes con insuficiencia renal moderada a severa, comparativamente con sujetos con funcionamiento renal normal. Se desconoce si las concentraciones séricas de los metabolitos, son mayores en esos pacientes.

En los pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada (Child-Pugh A o B), las

concentraciones séricas de ziprasidona después de su administración oral fueron 30% más altas y la vida media de eliminación terminal fue cerca de dos horas más prolongada, que en los sujetos normales.

5.3 Información de Seguridad Preclínica

La información de seguridad preclínica con ziprasidona no revela riesgos especiales para los seres humanos, con base en estudios de seguridad farmacológica, genotoxicidad y potencial carcinogénico. En estudios de reproducción efectuados en ratas y conejos, no hubo ninguna evidencia de teratogenicidad de la ziprasidona. Se observaron eventos adversos sobre la fertilidad e incremento en el número de crías mortinatas, disminución del peso de las crías y retraso en el desarrollo funcional, con la administración de dosis que ocasionaron efectos adversos que sugerían toxicidad materna (por ejemplo, sedación, disminución en la ganancia de peso corporal). Hubo un aumento en la mortalidad perinatal y un retraso en el desarrollo funcional de las crías, cuando las concentraciones plasmáticas maternas extrapoladas eran similares a las concentraciones máximas observadas en humanos recibiendo dosis terapéuticas.