

Service Développement Fareva Amboise			
Produit	GEODON IM 20 mg/ml	Couleur:	NOIR
Code	8815408		
Type	bobine double (BDM)		
Format	157 x 315 mm		
	Recto: 4a + spot / Verso: 4b	Version:	1
Préparé par :	Christophe GASSELIN	Date:	19/02/2021

Text only is subject to market approval.



GEODON* 20 mg/ml (Ziprasidona) Polvo para Solución Inyectable

ADVERTENCIA: MAYOR MORTALIDAD EN PACIENTES ANCIANOS CON PSICOSIS RELACIONADA CON DEMENCIA
Los pacientes ancianos con psicosis relacionada con demencia tratados con fármacos antipsicóticos tienen un mayor riesgo de muerte. GEODON no está aprobado para el tratamiento de pacientes con psicosis relacionada con demencia [ver Advertencias y precauciones (8.1)].

1. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada vial de GEODON 20 mg/mL contiene: Mesilato de ziprasidona, equivalente a 20 mg de ziprasidona por mL, después de la reconstitución.

Excipiente(s)

Para obtener una lista completa de excipiente, ver sección 14.1.

2. CLASIFICACIÓN FARMACOLÓGICA
Antipsicóticos.

3. VÍA DE ADMINISTRACIÓN
Intramuscular.

4. FORMA FARMACÉUTICA
Polvo para Solución Inyectable.

5. INDICACIONES Y USOS
GEODON intramuscular está indicado para la agitación aguda en pacientes esquizofrénicos. Al decidir entre las alternativas de tratamiento disponibles para la condición que necesita tratamiento, el prescriptor debe tener en consideración el hallazgo clínico con respecto a una mayor capacidad de la ziprasidona para prolongar el intervalo QT/QTc en comparación con muchos otros antipsicóticos [ver *Advertencias y Precauciones (8.3)*]. La prolongación del intervalo QTc está asociada a algunos otros fármacos respecto a su capacidad para provocar una arritmia de tipo torsade de pointes, taquicardia ventricular polimorfa potencialmente fatal y muerte súbita. En muchos casos, esto llevaría a la conclusión de que primero se debe intentar con otros fármacos. Todavía no se conoce si la ziprasidona produce torsade de pointes o aumenta la tasa de muerte súbita [ver *Advertencias y Precauciones (8.3)*].

Tratamiento Agudo de la Agitación en Esquizofrénicos
GEODON intramuscular está indicado para el tratamiento de la agitación aguda en pacientes adultos esquizofrénicos para quienes el tratamiento con ziprasidona es adecuado y que necesitan medicación antipsicótica intramuscular para el control rápido de la agitación.

Dado que no hay ninguna experiencia sobre la seguridad de la administración de ziprasidona intramuscular a los pacientes esquizofrénicos que ya estaban recibiendo ziprasidona por vía oral, no se recomienda la práctica de la coadministración.

6. DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

6.1 Agitación Aguda en Pacientes Esquizofrénicos
Posificación Intramuscular

La dosis recomendada es de 10 mg a 20 mg administrada según sea necesario hasta una dosis máxima de 40 mg al día. Las dosis de 10 mg pueden ser administradas cada dos horas; las dosis de 20 mg pueden ser administradas cada cuatro horas hasta un máximo de 40 mg/día. No ha sido estudiada la administración intramuscular de ziprasidona por más de tres días consecutivos. Si se indica una terapia a largo plazo, las cápsulas de clorhidrato de ziprasidona oral deben reemplazar la administración intramuscular lo más pronto posible.

Dado que no hay ninguna experiencia con respecto a la seguridad de la administración de ziprasidona intramuscular a pacientes esquizofrénicos que ya están recibiendo ziprasidona por vía oral, no se recomienda la práctica de la coadministración.

Ziprasidona intramuscular está prevista solo para uso intramuscular y no debe ser administrada intravenosamente.

Preparación para Administración Intramuscular
GEODON Polvo para Solución Inyectable (mesilato de ziprasidona) solo debe ser administrado por inyección intramuscular y no debe ser administrado intravenosamente. Los viales de dosis única requieren reconstitución antes de su administración.

Añadir 1.2 mL de agua estéril para inyección al vial y agitar con fuerza hasta que se disuelva toda la droga. Cada mL de solución reconstituida contiene 20 mg de ziprasidona. Para administrar una dosis de 10 mg, retirar 0.5 mL de la solución reconstituida. Para administrar una dosis de 20 mg, retirar 1.0 mL de la solución reconstituida. Se debe eliminar cualquier porción no utilizada. Ya que ningún agente conservante o bacteriostático está presente en este producto, se debe utilizar una técnica aséptica en la preparación de la solución final. Este medicamento no debe ser mezclado con otros medicamentos u otros solventes que no sea agua estéril para inyección. Los productos parenterales deben ser inspeccionados visualmente para detectar materia particulada y decoloración antes de su administración, siempre que la solución y el envase lo permitan.

7. CONTRAINDICACIONES

7.1 Prolongación QT
Debido a la prolongación del intervalo QT relacionada a la dosis de ziprasidona y la asociación conocida de arritmias fatales con prolongación del intervalo QT por otros fármacos, el uso de ziprasidona está contraindicado:

- en pacientes con una historia conocida de prolongación QT (incluyendo el síndrome de QT prolongado congénito).
- en pacientes con infarto agudo de miocardio reciente.
- en pacientes con insuficiencia cardíaca no compensada.

No se han realizado estudios farmacocinéticos/farmacodinámicos entre la ziprasidona y otros fármacos que prolongan el intervalo QT. No se puede excluir el efecto aditivo de la ziprasidona y otros fármacos que prolongan el intervalo QT. Por lo tanto, no se debe administrar ziprasidona con:

- dofetilida, sotalol, quinidina, otros antiarrítmicos de Clase Ia y III, mesoridazina, tioridazina, clorpromazina, droperidol, pimozida, esparfloxacino, gatifloxacino, moxifloxacino, halofantrina, mefloquina, pentamidina, trióxido de arsénico, acetato de levometadilo, mesilato de dolasetrón, probucol o tacrolimus.

- otros fármacos que han demostrado prolongación del intervalo QT como uno de sus efectos farmacodinámicos, y que este efecto se describe en la información de prescripción completa como una contraindicación o una advertencia resaltada en negra o en un recuadro [ver *Advertencias y Precauciones (8.3)*].

7.2 Hipersensibilidad
Ziprasidona está contraindicada en personas con hipersensibilidad conocida al producto.

8. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

8.1 Mortalidad aumentada en Pacientes ancianos con Psicosis Relacionada a la Demencia
Los pacientes ancianos con psicosis relacionada a la demencia, tratados con antipsicóticos están en riesgo aumentado de muerte.

11.6 Insuficiencia Renal
Dado que ziprasidona es altamente metabolizada, excretándose menos del 1% de la droga inalterada, no es probable que la insuficiencia renal sola tenga un impacto mayor sobre la farmacocinética de ziprasidona. La farmacocinética de ziprasidona, luego de la administración de 20 mg dos veces por día durante 8 días, fue similar entre los sujetos con grados variados de insuficiencia renal (n=27), y sujetos con una función renal normal, lo que indica que no se requiere el ajuste de la dosis en base al grado de insuficiencia renal. Ziprasidona no se elimina a través de la hemodíalisis.

Ziprasidona intramuscular no ha sido evaluada de manera sistemática en pacientes ancianos o en pacientes con insuficiencia hepática o renal. Dado que el excipiente ciclodextrina es eliminado mediante filtración renal, se deberá administrar ziprasidona intramuscular de manera cuidadosa a pacientes con insuficiencia renal.

11.7 Insuficiencia Hepática
Dado que ziprasidona es fundamentalmente eliminada a través del hígado, la presencia de insuficiencia hepática se esperaría que podría aumentar el área bajo la curva (AUC) de ziprasidona; un estudio de dosis múltiples de 20 mg administradas dos veces por día durante 5 días en sujetos (n=13) con cirrosis clínicamente significativa (Clases A y B de la Escala Child-Pugh) reveló un aumento en la AUC_{C₀₋₁₂} del 13% y del 34% en Clases A y B de la Escala Child-Pugh, respectivamente, en comparación con un grupo control (n=14). Se observó una vida media de 7,1 horas en sujetos con cirrosis en comparación con 4,8 horas en el grupo de control.

11.8 Efectos en la edad y el género
En un estudio de dosis múltiples (8 días de tratamiento) con 32 sujetos, no hubo ninguna diferencia en la farmacocinética de ziprasidona entre hombres y mujeres o entre los ancianos (> 65 años) y jóvenes (18 a 45 años). Además, la evaluación farmacocinética de la población de pacientes en estudios controlados no ha revelado ninguna diferencia clínicamente significativa relacionada con el género o la edad en la farmacocinética de ziprasidona. Por lo tanto, no se recomienda realizar modificaciones de la dosis por edad o género.

11.9 Tabaquismo
En base a estudios *in vitro* en los que se utilizaron enzimas hepáticas humanas, ziprasidona no es un sustrato de la enzima CYP1A2; por lo tanto, el tabaquismo no tiene ningún efecto sobre la farmacocinética de ziprasidona. En concordancia con esos resultados *in vitro*, la evaluación farmacocinética de la población no ha revelado ninguna diferencia significativa sobre la farmacocinética entre los fumadores y los no fumadores.

12. ABUSO Y DEPENDENCIA
12.1 Dependencia
La ziprasidona no se ha estudiado de manera sistemática, en animales o el hombre, por su potencial para el abuso, tolerancia o dependencia física. Aunque los ensayos clínicos no revelaron ninguna tendencia a la búsqueda del fármaco, estas observaciones no fueron sistemáticas y no es posible predecir sobre la base de esta experiencia limitada en la medida en que la ziprasidona será mal usado, desviado, y/o se abusara una vez adquirido. En consecuencia, los pacientes deben ser evaluados cuidadosamente por antecedentes de abuso a fármacos, y estos pacientes deben ser observados de cerca en busca de signos de mal uso o abuso de ziprasidona (por ejemplo, el desarrollo de la tolerancia, el aumento de la dosis, el comportamiento de búsqueda del fármaco).

13. SOBREDOSIS
13.1 Experiencia en Humanos
En los estudios precomercialización en los que participaron más de 5400 pacientes y/o sujetos normales, la sobredosis accidental o intencional de ziprasidona administrada por vía oral fue documentada en 10 pacientes. Todos estos pacientes sobrevivieron sin que quedaran secuelas. En el paciente que inquirió la mayor cantidad confirmada, 3,240 mg, los únicos síntomas reportados fueron sedación leve, dificultad para hablar e hipertensión transitoria (200/95). Las reacciones adversas reportadas con sobredosis de ziprasidona incluyeron síntomas extrapiramidales, somnolencia, temblor, y ansiedad [ver *Reacciones Adversas (9.2)*].

13.2 Manejo de la Sobredosis
En caso de sobredosis aguda, establecer y mantener un tubo endotraqueal y asegurar la oxigenación y la ventilación adecuada. Debe establecerse un acceso intravenoso y un lavado gástrico (luego de la intubación, si el paciente está inconsciente) y se debe considerar la administración de carbón activado junto con un laxante. La posibilidad de embotamiento, convulsiones o reacción distónica de la cabeza y del cuello luego de la sobredosis puede generar un riesgo de aspiración con emesis inducida. Inmediatamente se debe comenzar el monitoreo cardiovascular y debe incluir un monitoreo electrocardiográfico continuo para detectar posibles arritmias. Si se administra una terapia antiarrítmica, la disopiramide, procainamida y quinidina tienen un riesgo teórico de provocar efectos aditivos de prolongación del QT que podrían ser aditivos para los de ziprasidona. La hipotensión y el colapso circulatorio deben ser tratados con las medidas adecuadas tales como líquidos intravenosos. Si se utilizan agentes simpaticomiméticos por apoyo vascular, no se debe utilizar epinefrina ni dopamina, dado que la estimulación beta combinada con el antagonismo α₁ asociado con ziprasidona puede empeorar la hipotensión. De igual manera, es razonable esperar que las propiedades del bloqueo alfa- adrenérgico de bretilio puedan ser aditivas para aquellas de ziprasidona, dando como resultado una hipotensión problemática. En casos de síntomas extrapiramidales severos, se debe administrar medicación anticolinérgica. No hay un antídoto específico para ziprasidona, y no es dialisable. Se debe considerar la posibilidad de participación de múltiples drogas. La supervisión médica estrecha y el monitoreo deben continuar hasta que el paciente se recupere.

14. DATOS FARMACÉUTICOS

14.1 Lista de excipientes
Cada vial de GEODON 20 mg/mL Polvo para Solución Inyectable contiene: Éter sulfobutilico de β-ciclodextrina sódica. Cada ampolla de (diluyente) contiene: Agua estéril para inyección.

14.2 Incompatibilidades
Ninguna conocida.

14.3 Tiempo de vida útil
No sobrepasar la fecha de vencimiento indicada en el empaque.

14.4 Precauciones especiales de conservación
Ver condiciones de almacenamiento indicadas en el empaque.

14.5 Precauciones especiales de eliminación y manipulación
Sin requisitos específicos.

Teléfono: 080013737
LL-PLD_Per_USPI_LAB-0273-28.0_31.Jan2020_v1

11. USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

11.1 Embarazo
Resumen de Riesgos
Los recién nacidos que estuvieron expuestos a medicamentos antipsicóticos, incluido GEODON, durante el tercer trimestre son propensos a presentar síntomas extrapiramidales y/o de abstinencia después del parto [ver *Consideraciones Clínicas*]. Los datos generales disponibles a partir de los estudios epidemiológicos publicados sobre la exposición de mujeres embarazadas a la ziprasidona no han establecido un riesgo asociado al medicamento de defectos de nacimiento importantes, aborto espontáneo o resultados adversos, ya sea para la madre o para el feto [ver *Datos*]. Existen riesgos para la madre asociados con la esquizofrenia o el trastorno bipolar I sin tratar, así como con la exposición a antipsicóticos, incluido GEODON, durante el embarazo [ver *Consideraciones Clínicas*].

En los estudios con animales, la administración de ziprasidona a ratas y conejas preñadas durante la organogénesis provocó toxicidad del desarrollo a dosis similares a las dosis recomendadas para humanos y fue teratogénica en los conejos con dosis 3 veces mayores a la dosis humana máxima recomendada (DHMR). Las ratas que estuvieron expuestas a la ziprasidona durante la gestación y la lactancia presentaron un aumento en la mortalidad perinatal de las crías y un retraso en el desarrollo neuroconductual y funcional de las crías a dosis menores o similares a las dosis terapéuticas para humanos. [ver *Datos*].

Se desconoce el riesgo de fondo estimado de defectos de nacimiento importantes y aborto espontáneo para las poblaciones indicadas. Todos los embarazos tienen un riesgo de fondo de defectos de nacimiento, pérdida del embarazo u otros desenlaces adversos. Para la población general de los Estados Unidos, el riesgo de fondo estimado de defectos de nacimiento importantes y aborto espontáneo en los embarazos reconocidos clínicamente es del 2% al 4% y del 15% al 20%, respectivamente.

Consideraciones Clínicas
Riesgo materno y/o embriofetal asociado con enfermedades
Existen riesgos para la madre debido a esquizofrenia o trastorno bipolar I sin tratar, incluido un aumento en el riesgo de recaídas, internación y suicidio. La esquizofrenia y el trastorno bipolar I están asociados con un incremento en los desenlaces perinatales adversos, incluido el parto prematuro. Se desconoce si esto es un resultado directo de la enfermedad o de otros factores concomitantes.

Reacciones adversas fetales y neonatales
Se han informado síntomas extrapiramidales y/o de abstinencia, como agitación, hipertonia, hipotonía, temblores, somnolencia, dificultad respiratoria y trastornos alimentarios, en recién nacidos que estuvieron expuestos a medicamentos antipsicóticos, incluido GEODON, durante el tercer trimestre del embarazo. Los síntomas variaron en su severidad. Se debe monitorear a los recién nacidos para ver si presentan síntomas extrapiramidales y/o de abstinencia y tratar los síntomas de manera adecuada. Algunos recién nacidos se recuperaron sin tratamientos específicos en horas o días y otros necesitaron ser internados por un periodo prolongado.

Datos
Datos en humanos
Los datos publicados de estudios observacionales, registros de nacimientos e informes de casos sobre la administración de antipsicóticos atípicos durante el embarazo no muestran una asociación clara entre los antipsicóticos y los defectos de nacimiento importantes. Un estudio retrospectivo de cohortes realizado a partir de una base de datos de Medicaid de 9258 mujeres que estuvieron expuestas a medicamentos antipsicóticos durante el embarazo no mostró un aumento en el riesgo general de defectos de nacimiento importantes.

Datos en animales
Cuando se administró la ziprasidona a conejas preñadas durante el periodo de organogénesis, se observó un aumento en la incidencia de anomalidades estructurales fetales (defecto del tabique ventricular y otras malformaciones cardiovasculares y alteraciones renales) en una dosis de 30 mg/kg/día (3 veces la DHMR de 200 mg/día con base en el área de superficie corporal en mg/m²). No hubo evidencia que indique que estos efectos de desarrollo fueran resultados de la toxicidad materna. La dosis sin efectos en el desarrollo fue de 10 mg/kg/día (equivalente a la DHMR con base en el área de superficie corporal en mg/m²). En ratas, se observó toxicidad embriofetal (peso fetal bajo, retraso de la osificación esquelética) después de la administración de 10 mg/kg/día a 160 mg/kg/día (de 0.5 a 8 veces la DHMR con base en el área de superficie corporal en mg/m²) durante la organogénesis o durante el transcurso de la gestación, pero no hubo evidencia de teratogenicidad. Las dosis de 40 mg/kg/día a 160 mg/kg/día (de 2 a 8 veces la DHMR con base en el área de superficie corporal en mg/m²) estuvieron asociadas con la toxicidad materna. La dosis sin efectos en el desarrollo es de 5 mg/kg/día (0,2 veces la DHMR con base en el área de superficie corporal en mg/m²).

Hubo un aumento en la cantidad de crías que nacieron muertas y una reducción en la supervivencia posnatal durante los primeros 4 días de la lactancia en las crías de las ratas hembra que recibieron dosis de 10 mg/kg/día (0,5 veces la DHMR con base en el área de superficie corporal en mg/m²) o mayores durante la gestación y la lactancia. Se observaron retrasos en el desarrollo de las crías (peso bajo de las crías) y deficiencia funcional neuroconductual (abrir los ojos, encrezamiento aéreo) en dosis de 5 mg/kg/día (0,2 veces la DHMR con base en el área de superficie corporal en mg/m²) o mayores. No se estableció un nivel sin efectos para estos efectos.

11.2 Lactancia
Resumen de riesgos
Los datos limitados de un informe de caso publicado indican la presencia de ziprasidona en la leche humana. Aunque no hay informes de efectos adversos en un lactante que estuvo expuesto a la ziprasidona a través de la leche materna, hay informes de sedación excesiva, irritabilidad, mala alimentación y síntomas extrapiramidales (temblores y movimientos musculares anormales) en lactantes que estuvieron expuestos a otros medicamentos antipsicóticos atípicos a través de la leche materna [ver *Consideraciones Clínicas*]. No hay información sobre los efectos de la ziprasidona en la producción de leche. Se deben tener en cuenta los beneficios que la lactancia tiene para la salud y el desarrollo, así como la necesidad de la madre de consumir GEODON y cualquier otro efecto adverso potencial que pudiera presentar el lactante a causa de GEODON y de la afección subyacente de la madre.

Consideraciones Clínicas
Se debe monitorear a los lactantes que estuvieron expuestos a GEODON para ver si presentan sedación excesiva, irritabilidad, mala alimentación y síntomas extrapiramidales (temblores y movimientos musculares anormales).

11.3 Mujeres y Hombres con Capacidad de Reproducción
Infertilidad
Mujeres

Con base en la acción farmacológica de la ziprasidona [antagonismo del receptor de dopamina tipo 2, D2], el tratamiento con GEODON podría provocar un aumento en los niveles de prolactina sérica, lo que podría llevar a una reducción reversible de la fertilidad en las mujeres con capacidad reproductiva [ver *Advertencias y Precauciones (8.15)*].

11.4 Uso pediátrico
No se ha establecido la seguridad y eficacia de ziprasidona en pacientes pediátricos.

11.5 Uso geriátrico
Del número total de sujetos en estudios clínicos de ziprasidona, el 2,4% tenían 65 años y más. No se observaron diferencias en seguridad o efectividad entre estos sujetos y los más jóvenes, y otra experiencia clínica reportada, no ha identificado ninguna diferencia en las respuestas entre los pacientes ancianos y los más jóvenes; no obstante, no se puede descartar una mayor sensibilidad de algunos individuos más viejos. Sin embargo, la presencia de factores múltiples que podrían aumentar la respuesta farmacodinámica a ziprasidona, o causar una tolerancia más deficiente u ortostasis, llevan a considerar una dosis inicial menor, un ajuste de la dosis más lenta y un monitoreo cuidadoso durante el periodo de dosis inicial en algunos pacientes ancianos. Ziprasidona intramuscular no ha sido evaluada de manera sistemática en pacientes de edad avanzada (de 65 años de edad y más).

