



CONFIDENCIAL

14517/17070281

14512/17072018

14518/17072018

14474/17072018

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

ZELDOX Cápsulas 20 mg

ZELDOX Cápsulas 40 mg

ZELDOX Cápsulas 60 mg

ZELDOX Cápsulas 80 mg

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

ZELDOX®

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cápsulas conteniendo ziprasidona clorhidrato monohidrato, equivalente a 20, 40, 60 u 80 mg de ziprasidona.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Ziprasidona está disponible como cápsulas de administración oral:

20 mg – Cápsulas No. 4 azul/blanco, marcadas “Pfizer” y ZDX 20

40 mg – Cápsulas No. 4 azules, marcadas “Pfizer” y ZDX 40

60 mg – Cápsulas No. 3 blancas, marcadas “Pfizer” y ZDX 60

80 mg – Cápsulas No. 2 azul/blanco, marcadas “Pfizer” y ZDX 80

4. PARTICULARIDADES CLÍNICAS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Esquizofrenia

Ziprasidona está indicada para el manejo de la esquizofrenia y otros trastornos psicóticos, y para el mantenimiento de la mejoría clínica y la prevención de recaídas durante la terapia de continuación.¹

Manía Bipolar

Ziprasidona está indicada para el tratamiento de los episodios maníacos o mixtos asociados con el trastorno bipolar en adultos, con o sin características psicóticas.^{64,65}

Tratamiento de Mantenimiento en Manía Bipolar en adultos, como coadyuvante de litio o valproato.

La eficacia de ziprasidona combinada con litio o ácido valproico como terapia de mantenimiento se estableció en un estudio randomizado, placebo-controlado doble ciego en



CONFIDENCIAL

14517/17070281

14512/17072018

14518/17072018

14474/17072018

pacientes con trastorno bipolar⁸⁸ (ver sección **5.1 Propiedades Farmacodinámicas, Información Adicional de Estudios clínicos**).

4.2 Posología y Método de Administración

Las cápsulas de ziprasidona son para uso oral.

Uso en Adultos

Esquizofrenia y Manía Bipolar

La dosis inicial recomendada es 40 mg dos veces al día, que debe ser ingerida con alimentos (ver sección **5.2 Propiedades Farmacocinéticas**). La dosis diaria se puede ajustar subsiguientemente, basada en el status clínico del individuo, hasta un máximo de 80 mg dos veces al día. Si está indicada, la dosis máxima recomendada puede ser administrada desde el Día 3 del tratamiento.³

Tratamiento de Mantenimiento en Manía Bipolar

El mantenimiento de la eficacia en el trastorno bipolar fue demostrado con ziprasidona (administrada dos veces al día en el rango 40-80 mg, dos veces al día, con alimentos) combinada con litio o ácido valproico. En general, en la fase de mantenimiento, los pacientes continuaron en la misma dosis en la que se estabilizaron durante la etapa de estabilización (ver sección **5.1 Propiedades Farmacodinámicas, Información Adicional de Estudios clínicos**). Los pacientes deben ser reevaluados periódicamente para determinar la necesidad de tratamiento de mantención.⁸⁸

Uso en Niños y Adolescentes

No ha sido establecida la seguridad y eficacia de ziprasidona en niños y adolescentes.

Uso en Edad Avanzada

Generalmente no se requieren ajustes de dosis en pacientes de edad avanzada (65 años o más).⁴

Uso en Insuficiencia Renal

No se requieren ajustes de dosificación en los pacientes con insuficiencia renal.⁵

Uso en 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 ziprasidona se debe usar con precaución en este grupo⁶ (ver sección **5.2 Propiedades Farmacocinéticas**).

Uso en Fumadores

No se requieren ajustes de dosificación en pacientes que fuman.^{7,8}

4.3 Contraindicaciones

Ziprasidona está contraindicada en pacientes con:

Hipersensibilidad conocida a ziprasidona o a algunos de los excipientes.

Antecedentes de prolongación del intervalo QT, incluyendo Síndrome de QT prolongado congénito.⁹

Infarto miocárdico reciente.⁹

Insuficiencia cardiaca descompensada.⁹

Arritmias cardíacas que requieran tratamiento con fármacos antiarrítmicos de las Clases IA y III⁹ (ver sección **4.4 Advertencias Especiales y Precauciones Especiales para el Uso**).

4.4 Advertencias y Precauciones Especiales para el Uso

Intervalo QT

Ziprasidona causa una prolongación leve a moderada del intervalo QT.¹⁰

En las bases de datos de los estudios clínicos previos a la comercialización, la incidencia de prolongación del intervalo QTc por sobre 500 mseg, 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.^{11,56}

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

Raras veces se han producido reportes post-comercialización de torsade de pointes, en pacientes con múltiples factores concomitantes tomando ziprasidona. No se ha establecido una relación causal con ziprasidona.⁷¹

Ziprasidona se debe usar con precaución en pacientes con los siguientes factores de riesgo, los que pueden aumentar el riesgo de ocurrencia de esta arritmia:

- Bradicardia;
- Desequilibrio electrolítico;
- Uso concomitante con otros medicamentos que prolongan el intervalo QT.¹²

Si se observan o se reportan síntomas cardíacos sugestivos de arritmias durante el tratamiento, se debe efectuar un diagnóstico cardíaco apropiado. Si el intervalo QTc es mayor de 500 mseg, se recomienda suspender el tratamiento (ver sección **4.3 Contraindicaciones**).

Tromboembolismo venoso

Se han reportado casos de tromboembolismo venoso (TEV) relacionados con el uso de medicamentos antipsicóticos. Dado que los pacientes tratados con antipsicóticos presentan frecuentemente riesgos adquiridos de TEV, se deben identificar todos los posibles factores de riesgo para TEV antes y durante el tratamiento con ziprasidona y se deben tomar medidas preventivas.⁹³

Síndrome Neuroléptico Maligno

El Síndrome Neuroléptico Maligno (SNM), un complejo potencialmente fatal, ha sido reportado en asociación con fármacos antipsicóticos, incluida ziprasidona.^{67,72} Las manifestaciones clínicas del SNM comprenden hiperpirexia, rigidez muscular, alteración del estado mental y evidencia de inestabilidad autonómica (pulso o presión sanguínea irregular, taquicardia, diaforesis y arritmia cardíaca). Algunos signos adicionales, pueden incluir creatinina-fosfoquinasa elevada, mioglobulinuria (rabdomiolisis) e insuficiencia renal aguda. Si un paciente desarrolla signos y síntomas indicativos de SNM, o presenta una fiebre alta inexplicable sin manifestaciones clínicas adicionales de SNM, se deben discontinuar todos los medicamentos antipsicóticos.

Reacciones adversas cutáneas graves

Reacción cutánea con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) se ha comunicado 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 la hepatitis, nefritis, neumonitis, miocarditis, y pericarditis.^{94,95}

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

Reacciones cutáneas adversas graves son a veces mortales. Suspenda ziprasidona si se producen reacciones adversas cutáneas graves.⁹⁴

Discinesia Tardía

Ziprasidona puede potencialmente causar discinesia tardía y otros síndromes extrapiramidales tardíos después de un tratamiento prolongado. Si aparecen signos y síntomas de discinesia tardía, se debe considerar una disminución de la dosis o la discontinuación de ziprasidona.¹⁴

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, una evaluación de riesgo de caída debe ser completada cuando inicie tratamiento antipsicótico y recurrentemente para pacientes con una terapia antipsicótica de larga duración.⁹⁸

Convulsiones



CONFIDENCIAL

14517/17070281

14512/17072018

14518/17072018

14474/17072018

Se recomienda precaución cuando se traten pacientes con antecedentes de convulsiones.

Fármacos que Actúan en el SNC/Alcohol

Como los principales efectos de ziprasidona se producen sobre el SNC, se debe tener precaución cuando sea usada en combinación con otros agentes que actúen a nivel central, incluidos alcohol y otros fármacos que actúan sobre los sistemas dopaminérgico y serotoninérgico.¹⁵

Aumento de Mortalidad en Pacientes de Edad Avanzada con Psicosis Relacionada con Demencia

Se ha demostrado que los pacientes de edad avanzada con psicosis relacionada con demencia están en mayor riesgo de muerte y /o potencialmente, eventos adversos cerebrovasculares en comparación con placebo, cuando se tratan con ciertos fármacos antipsicóticos.^{86,87,98} La información obtenida en los estudios de ziprasidona en el tratamiento de pacientes de edad avanzada con demencia, son insuficientes para llegar a conclusiones sobre si existe o no un mayor riesgo de muerte con ziprasidona *versus* placebo en esta población de pacientes. Ziprasidona no está aprobada para el tratamiento de pacientes de edad avanzada con psicosis relacionada con demencia.⁷⁵ Los pacientes geriátricos con psicosis asociada a demencia tratados con drogas antipsicóticas atípicas presentaron una mayor mortalidad en comparación con el placebo en un meta-análisis de 17 ensayos realizados con antipsicóticos atípicos. En tales ensayos la incidencia de mortalidad fue del 4,5% para los pacientes tratados con antipsicóticos atípicos en comparación con 2,6% para los pacientes tratados con placebo. Aunque las causas de muerte fueron diversas, muchas de ellas fueron de naturaleza cardiovascular (por ejemplo falla cardíaca o muerte súbita) o infecciones (por ejemplo neumonía). Se debe evitar el uso de este tipo de medicamentos en pacientes con psicosis asociada a demencia.

Priapismo

Se han informado casos de priapismo con el uso de antipsicóticos, que incluye la ziprasidona. Esta reacción adversa, como con otros fármacos psicotrópicos, no parece ser dependiente de la dosis y no se correlaciona con la duración del tratamiento.⁹⁰

Hiperprolactinemia

Como lo que sucede con otros fármacos antagonistas de los receptores de dopamina D2, la ziprasidona puede elevar los niveles de prolactina. Trastornos como galactorrea, amenorrea, ginecomastia e impotencia han sido reportados con las elevaciones de prolactina. Una hiperprolactinemia prolongada asociada a hipogonadismo puede conducir a una disminución de la densidad ósea.⁹⁰

Hiperglicemia y diabetes mellitus



CONFIDENCIAL

14517/17070281

14512/17072018

14518/17072018

14474/17072018

Se ha reportado hiperglicemia, en algunos casos asociado a cetoacidosis, coma hiperosmolar o muerte, en pacientes que consumen antipsicóticos atípicos. No se conoce completamente la relación entre los antipsicóticos atípicos y la hiperglicemia, como tampoco el riesgo asociado. Los pacientes diabéticos que comiencen un tratamiento con antipsicóticos atípicos deberán ser estrechamente controlados. Aquellos con factores de riesgo de desarrollar diabetes mellitus (obesos o historia familiar de diabetes) deberán ser sometidos a un test de tolerancia a la glucosa al comenzar y periódicamente durante el tratamiento con antipsicóticos atípicos. Todos los pacientes que consuman este tipo de principios activos deberán ser vigilados respecto la aparición de síntoma que sugiera hiperglicemia (polidipsia, polifagia, poliuria y debilidad). Si el paciente desarrolla hiperglicemia, se le deberá practicar un test de tolerancia a la glucosa. En ciertos casos la hiperglicemia desaparece luego de la discontinuación del fármaco, sin embargo en algunos sujetos se requiere la continuación del tratamiento antidiabético a pesar de haber discontinuado este tipo de antipsicóticos.

4.5 Interacciones con Otros Medicamentos y Otras Formas de Interacción

Fármacos Antiarrítmicos Clases IA y III (ver sección 4.3 **Contraindicaciones** y sección 4.4 **Advertencias Especiales y Precauciones Especiales para el Uso - Intervalo QT**).

Uso Concomitante con Otros Fármacos que Prolongan el Intervalo QT (ver sección 4.4 **Advertencias Especiales y Precauciones Especiales para el Uso - Intervalo QT**).

Fármacos que Actúan en el SNC/Alcohol (ver sección 4.4 **Advertencias Especiales y Precauciones Especiales para el Uso - Fármacos que Actúan en el SNC/Alcohol**).

Los estudios sobre interacción de ziprasidona con otros medicamentos han sido realizados en adultos.

Efectos de Ziprasidona sobre Otros Fármacos

Usando microsomas hepáticos humanos, se demostró que ziprasidona no tiene efectos inhibitorios sobre el CYP1A2, CYP2C9 ó CYP2C19.⁸¹ 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*^{82,83,84}

Dextrometorfano – En consistencia con los resultados *in vitro*, un estudio en voluntarios sanos demostró que ziprasidona no alteró el metabolismo mediado por el CYP2D6 del dextrometorfano a su principal metabolito, el dextrorfano.¹⁶

Contraceptivos orales – La administración de ziprasidona no resulta en ningún cambio significativo en la farmacocinética de los estrógenos (etinilestradiol, un sustrato del CYP3A4) o componentes de progesterona.¹⁷

Litio – La co-administración de ziprasidona y litio, no tiene efectos en la farmacocinética del litio.¹⁸

Unión a proteínas – Ziprasidona se une extensamente a las proteínas plasmáticas. La unión *in*

in vitro de ziprasidona a las proteínas del plasma, no fue alterada por warfarina o propranolol, dos fármacos con fuerte unión a proteínas, ni ziprasidona alteró la unión de esos fármacos en el plasma humano. Por lo tanto, es improbable que se produzcan interacciones de drogas con ziprasidona debido a desplazamiento es improbable.¹⁹

Efectos de Otros Fármacos sobre Ziprasidona

Los datos *in vitro* y en animales sugieren que la ziprasidona podría ser un sustrato P-glicoproteína (P-gp). La relevancia *in vivo* para los seres humanos sigue siendo desconocida.

El ketoconazol (400 mg/día), un inhibidor potente de CYP3A4, que también inhibe la P-gp produjo un incremento de aproximadamente 35% en la exposición a la ziprasidona (ABC y C_{máx}).²¹ Debido a que la ziprasidona es un sustrato de CYP3A4 y la inducción de CYP3A4 y de P-gp está relacionada, la administración con inductores de CYP-3A4 y P-gp como la carbamazepina, la rifampicina y la hierba de San Juan podría ocasionar una disminución en las concentraciones de ziprasidona.^{93,96}

Carbamazepina (200 mg dos veces al día) – un inductor de CYP3A4, produjo una disminución del 36% en la exposición a ziprasidona.²²

Cimetidina – un inhibidor inespecífico de CYP, no afectó significativamente la farmacocinética de ziprasidona.²³

Benzotropina, propranolol y lorazepam – La evaluación farmacocinética de las concentraciones sericas de ziprasidona de los pacientes en los estudios clínicos, no revelo ninguna evidencia de interacciones clínicamente significativas con benzotropina, propranolol o lorazepam.

Antiácidos – Dosis múltiples de antiácidos que contienen aluminio y magnesio, no afectaron la farmacocinética de ziprasidona.²⁴

4.6 Embarazo y Lactancia

Uso en el Embarazo

No se han realizado estudios en mujeres embarazadas. Por lo tanto, a las mujeres en edad fértil que reciban ziprasidona, se les debe aconsejar el uso de algún método contraceptivo adecuado. Los recién nacidos expuestos a fármacos antipsicóticos durante el tercer trimestre de embarazo están en riesgo de tener síntomas extrapiramidales y/o de abstinencia después del parto. Existen reportes de agitación, hipertonía, hipotonía, temblor, somnolencia, dificultad respiratoria y desorden alimenticio en estos recién nacidos¹. Como la experiencia en humanos es limitada, no se recomienda la administración de ziprasidona durante el embarazo, a menos que el beneficio esperado para la madre supere el riesgo potencial para el feto⁹⁰ (ver sección 5.3 Información de Seguridad Preclínica).

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 y sus metabolitos activos son excretados en la leche materna a niveles muy bajos. A las pacientes se les debe recomendar que eviten amamantar si están tomando ziprasidona.^{29,99}

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.⁹⁸

4.7 Efectos sobre la Capacidad para Manejar y Utilizar Máquinas

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

4.8 Efectos Indeseables

Tabla 1: Reacciones adversas (RAM) y frecuencias numéricas por orden decreciente de frecuencia dentro de cada clase de órgano o sistema.⁹⁷

Clase de órgano o sistema	Termino de RAM	Frecuencia (%)
Trastornos del sistema inmune	Hipersensibilidad*	0,43
Trastornos endocrinos	Hiperprolactinemia*	0,46
Trastornos psiquiátricos	Insomnio	19,04
	Agitación*	8,39
	Ansiedad	8,32
	Manía* ^α	1,84
	Nerviosismo	0,53
	Libido disminuida	0,47
	Trastornos del sistema nervioso	Somnolencia
Cefalea		14,59
Acatisia		9,83
Mareos		8,72
Síndrome extrapiramidal*		8,35
Sedación*		5,72
Temblor		5,34
Distonía ^D		3,34
Hipertonía		2,58
Discinesia		1,69
Discinesia tardía*		1,07
Trastornos del habla		0,73
Síncope*	0,41	
Hiperquinesia	0,37	

Clase de órgano o sistema	Termino de RAM	Frecuencia (%)
	Ataxia	0,23
	Convulsión de gran mal	0,11
	Flacidez facial*	0,05
	Síndrome serotoninérgico*	0,05
	Síndrome neuroléptico maligno*	0,02
Trastornos oculares	Deterioro visual	3,09
	Crisis oculógira ^D	0,49
Trastornos cardíacos	Taquicardia*	1,05
	Torsade de pointes*	0,05
Trastornos vasculares	Hipotensión ortostática*	0,63
	Tromboembolismo venoso (TEV)*‡	Desconocida
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Laringoespasma ^D	0,03
Trastornos gastrointestinales	Nausea	9,45
	Vómitos	7,06
	Estreñimiento	4,82
	Dispepsia	4,21
	Sequedad bucal	3,78
	Hipersecreción salival	2,00
	Disfagia*	0,35
	Edema de lengua*	0,24
	Trastorno de la lengua ^D	0,15
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo	Erupción cutánea*	2,64
	Reacción cutánea con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS)*	0,05
	Angioedema*	0,02
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Rigidez muscular	1,13
	Tortícolis ^D	0,11
Trastornos renales y urinarios	Incontinencia urinaria*	0,84
	Titubeo urinario	0,20
	Retención urinaria	0,09
	Enuresis*	0,03
Trastornos del sistema reproductivo y las mamas	Disfunción sexual masculina	1,68
	Amenorrea	0,84
	Galactorrea*	0,11
	Ginecomastia	0,12
	Priapismo*	0,07
Trastornos generales y condiciones	Astenia	4,53

Clase de órgano o sistema	Termino de RAM	Frecuencia (%)
en el sitio de administración		
	Fatiga*	2,41
	Malestar	0,24
Investigaciones	Peso disminuido*	2,07
	Peso aumentado*	1,81
	Intervalo QT del electrocardiograma prolongado*	0,53
* RAM identificada post-comercialización ^a Hipomanía incluida; frecuencia desconocida ^D Reacciones distónicas agudas [‡] Efecto de clase de medicación antipsicótica		

4.9 Sobredosis

La experiencia de sobredosis 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).⁷³ En general, los síntomas reportados más comúnmente en los casos de sobredosis, son síntomas extrapiramidales, somnolencia, temblor y ansiedad.⁷⁴

No existe un antídoto específico para ziprasidona. En los casos de sobredosis aguda, se debe establecer y mantener una vía aérea y asegurar una adecuada ventilación y oxigenación. 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 sobredosis, puede crear un riesgo de aspiración al inducir el vómito. En los casos de síntomas extrapiramidales severos, se debe administrar medicamentos anticolinérgicos.

Se debe iniciar inmediatamente el monitoreo cardiovascular, el cual debe incluir un monitoreo electrocardiográfico continuo, para identificar posibles arritmias. Si se administra una terapia antiarrítmica, la disopiramida, procainamida y quinidina tienen un riesgo teórico de efecto aditivo que prolongue el QT, el que podría sumarse a los de la ziprasidona.

La hipotensión y el colapso circulatorio deben ser tratados con medidas adecuadas tales como por ejemplo, fluidos intravenosos. Si se utilizan agentes simpaticomiméticos para el soporte vascular, no se debe utilizar adrenalina y dopamina, ya que la estimulación beta combinada con el antagonismo α_1 asociado con ziprasidona puede empeorar la hipotensión. Del mismo modo es razonable esperar que las propiedades bloqueadoras alfa-adrenérgicas de bretilio puedan ser aditivas con la ziprasidona, dando como resultado una hipotensión problemática.

Debido al alto grado de unión de ziprasidona con las proteínas plasmáticas, es poco probable que la hemodiálisis sea de utilidad para el tratamiento de la sobredosis.

La vigilancia y el monitoreo médico debe ser continuo, hasta que el paciente se haya

recuperado.³⁸

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades Farmacodinámicas

Estudios de Unión a Receptores

Ziprasidona tiene una alta afinidad por los receptores de dopamina tipo 2 (D_2) y una afinidad sustancialmente mayor hacia los receptores de serotonina tipo 2_A ($5HT_{2A}$). 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 D_2 . Ziprasidona tiene afinidad moderada por los transportadores neuronales de serotonina y norepinefrina. Ziprasidona presenta afinidad moderada por los receptores H_1 y α_1 de la histamina. El antagonismo de estos últimos receptores, se ha relacionado con somnolencia e hipotensión ortostática, respectivamente. Ziprasidona ha demostrado que tiene una afinidad insignificante por los receptores muscarínicos M_1 . El antagonismo a este receptor se ha relacionado con deterioro de la memoria.³⁹

Estudios Funcionales de Receptores

Se demostró que ziprasidona es un antagonista de ambos receptores tipo 2_A de la serotonina ($5HT_{2A}$) y tipo 2 de la dopamina (D_2). Se ha propuesto que la actividad antipsicótica es mediada, en parte, a través de esta combinación de acciones antagónicas.

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 norepinefrina y serotonina.⁴⁰

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 de 40 mg de ziprasidona oral, fue mayor de 80% para los receptores tipo $5HT_{2A}$ y mayor de 50% para los receptores tipo D_2 .⁴¹

Información Adicional de Estudios Clínicos

En un estudio comparativo doble-ciego, se midieron parámetros metabólicos que incluían peso, niveles en ayuno de colesterol total, triglicéridos, insulina y un índice de resistencia a la insulina (RI). En los pacientes que recibían ziprasidona, no se observaron cambios significativos desde línea-base en ninguno de estos parámetros metabólicos.⁶¹

5.2 Propiedades Farmacocinéticas

Después de la administración oral de dosis múltiples de ziprasidona con alimentos, las concentraciones séricas peak se producen típicamente seis a ocho horas post-dosis. Ziprasidona demostró una cinética lineal dentro del rango de dosis terapéuticas de 40-80 mg dos veces al día, en sujetos alimentados.⁴²

La biodisponibilidad absoluta de una dosis de 20 mg es de 60% con alimentos. La absorción de ziprasidona se reduce hasta 50%, cuando se administra en condiciones de ayuno.⁴³

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.⁴⁴

La vida media de eliminación terminal promedio de ziprasidona en estado estacionario, es de aproximadamente 6,6 horas después de la administración oral.⁴⁵ La depuración sistémica promedio de ziprasidona administrada por vía intravenosa, es de 7,5 mL/min/kg y el volumen de distribución es de aproximadamente 1,5 L/kg. Ziprasidona se une extensamente (> 99%) a las proteínas plasmáticas y aparentemente esta unión es independiente de la concentración.⁴⁶

Ziprasidona es extensamente metabolizada después de su administración oral, con tan sólo una pequeña cantidad excretada como fármaco inalterado en la orina (< 1%) o en las heces (< 4%). 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.⁴⁷ Aproximadamente el 20% de la dosis se excreta en la orina, y aproximadamente el 66% en las heces. Ziprasidona inalterada representa aproximadamente el 44% del material total relacionado al fármaco presente en el suero.⁴⁸

La ziprasidona se metaboliza principalmente mediante dos caminos: reducción y metilación para generar s-metil-dihidroziprasidona, que representa aproximadamente dos tercios del metabolismo, y el metabolismo oxidativo que representa el otro tercio. Los estudios *in vitro* que usan fracciones subcelulares de hígado humano indican que la s-metil-dihidroziprasidona se genera en dos etapas. Estos estudios indican que la primera etapa está mediada principalmente por una reducción química por glutatión, así como por reducción enzimática por aldehído oxidasa. El segundo paso es la metilación mediada por tiol metiltransferasa. Los estudios *in vitro* indican que CYP3A4 es el principal citocromo P-450 que cataliza el metabolismo oxidativo de ziprasidona.^{49,91}

Cuando se estudian *in vitro*, ziprasidona, S-metil-dihidroziprasidona y sulfóxido de ziprasidona, comparten propiedades que pudiesen predecir el efecto de la prolongación del intervalo QTc. S-metil-dihidroziprasidona se elimina principalmente por excreción fecal y metabolismo catalizado por CYP3A4. El sulfóxido se elimina por extracción renal y a través de una vía metabólica secundaria catalizada por la CYP3A4.⁴⁹

En un estudio de fase I, el inhibidor CYP3A4 de ketoconazol (400 mg/día), aumentó las concentraciones séricas de ziprasidona en < 40%. En el T_{máx} esperado para ziprasidona, la concentración sérica de S-metil-dihidroziprasidona aumentó en aproximadamente 55%

durante el tratamiento con ketoconazol. No se observó una prolongación adicional del intervalo QTc.⁵⁰

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.⁵¹

La evaluación farmacocinética de pacientes tratados oralmente no reveló ninguna diferencia farmacocinética significativa entre fumadores y no fumadores.^{52,53}

No se han observado diferencias marcadas en la farmacocinética de ziprasidona oral en pacientes con deterioro de la función renal moderado a severo, comparativamente con sujetos con funcionamiento renal normal.⁵⁴ Se desconoce si las concentraciones séricas de los metabolitos, son mayores en esos pacientes.

En los pacientes con deterioro de la función hepática leve a moderado (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, 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, basados en estudios convencionales de seguridad farmacológica, genotoxicidad y potencial carcinogénico. En estudios de reproducción efectuados en ratas y conejos, no hubo ninguna evidencia de teratogenicidad de ziprasidona. Se observaron eventos adversos sobre la fertilidad e incremento en el número de crías nacidas muertas, disminución del peso de las crías y retraso en el desarrollo funcional, con la administración de dosis que ocasionaron efectos adversos sugestivos de 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 en humanos recibiendo dosis terapéuticas.⁵⁵

6. DETALLES FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de Excipientes

Lactosa monohidratada, almidón de maíz pregelatinizado, estearato de magnesio, gelatina, dióxido de titanio, óxido de hierro negro. Además las cápsulas de 20, 40 y 80 mg contienen Colorante FD & C azul N°2.

6.2 Incompatibilidades

Ninguna conocida.

6.3 Período de Validez



CONFIDENCIAL

14517/17070281

14512/17072018

14518/17072018

14474/17072018

48 meses

6.4 Precauciones Especiales de Almacenaje

Almacenar a no más de 30°C.

6.5 Naturaleza y Contenido del Envase

Blíster de Aluminio/ PVC/ Poliamida con respaldo de Aluminio/ PVC impreso y/o frasco de polietileno de alta densidad, rotulado, con tapa de polipropileno en estuche de cartulina.

Documento de referencia utilizado para la actualización: CDS v16.0

Para mayor información, se puede contactar con:

Pfizer Chile S.A.

Depto. Médico.

Av. Cerro el Plomo 5680, Torre 6, Piso 16, Las Condes, Santiago.

Fono: 2-22412035



CONFIDENCIAL
14517/17070281
14512/17072018
14518/17072018
14474/17072018

REFERENCIAS

1. Clinical Expert Report (CER) (June 1998), Section 4.1.1, p. 11.
2. No aplica.
3. CER, Section 6.2, p. 56.
4. CER, Section 3.3.4, p.8.
5. CER, Section 3.3.4, p.8.
6. CER, Section 3.3.4, p.8.
7. CER, Section 3.3.6, p. 10.
8. Appendix Z (Population Pharmacokinetics), figs. 10, 24.
9. Cardiovascular MRP-1 Assessment Report Appendix III, p. 13.
10. Cardiovascular MRP-1 Assessment Report Appendix III, pp. 7-13.
11. FDA Psychopharmacological Drugs Advisory Committee, 19 July 2000, Briefing Document for Zeldox® Capsules, pp. 65-69.
12. CPMP/986/96 Points to Consider: The Assessment of The Potential for QT Interval Prolongation by Non-Cardiovascular Medicinal Products, p.2.
13. Statement deleted from section 4.4 (Special warnings and precautions for use) (28Feb05): In pre-marketing clinical trials there were no reported cases of NMS in patients receiving ziprasidone. – CER Section 5.6.8, p. 51.
14. CER Section 5.6.1, pp. 41-42.
15. CER Section 3.3.6, p. 10; CER Section 6.1, p. 55.
16. CER Section 3.3.6, p. 10.
17. CER Section 3.3.6, p. 10.
18. CER Section 3.3.6, p. 10.
19. CER Section 3.3.6, p. 10.
20. Paragraph deleted from section 4.5 (Interactions with other medicinal products and other forms of interaction) per ziprasidone team when IPI was retired (22Sep06): Ziprasidone is metabolized by aldehyde oxidase and to a lesser extent by CYP3A4. There are no known clinically relevant inhibitors or inducers of aldehyde oxidase. – Response to MPA Pharmacokinetic Assessor's Request 07Jul2000, p. 2.



CONFIDENCIAL

14517/17070281

14512/17072018

14518/17072018

14474/17072018

21. CER Sections 3.3.6, pp. 9-10.
22. CER Sections 3.3.6, p. 10.
23. CER Section 3.3.6, p. 9.
24. CER Section 3.3.6, p. 9.
25. Paragraph deleted from section 4.5 (Interactions with other medicinal products and other forms of interaction) per ziprasidone team when IPI was retired (22Sep06): Benztropine, Propranolol, Lorazepam – Pharmacokinetic evaluation of ziprasidone serum concentrations of patients in clinical trials has not revealed any evidence of clinically significant interactions with benztropine, propranolol or lorazepam. – CER Section 3.3.6, p. 10.
26. Paragraph deleted from section 4.5 (Interactions with other medicinal products and other forms of interaction) per ziprasidone team when IPI was retired (22Sep06): Benztropine, Propranolol, Lorazepam – Pharmacokinetic evaluation of ziprasidone serum concentrations of patients in clinical trials has not revealed any evidence of clinically significant interactions with benztropine, propranolol or lorazepam. – Appendix Z, figs. 13, 14, 15, 25.
27. Paragraph deleted from section 4.6 (Pregnancy and lactation) per ziprasidone team when IPI was retired (22Sep06): Reproductive toxicity studies with oral ziprasidone have not shown adverse effects on the reproductive process, other than those secondary to maternal toxicity resulting from an exaggerated pharmacological effect at doses equal to or greater than 17.5 times the maximum recommended human dose (MRHD). – Pharmacotoxicological Expert Report (PER) (May 1997) Section 4.7, p. 24.
28. Statement deleted from section 4.6 (Pregnancy and lactation) per ziprasidone team when IPI was retired (22Sep06): There was no evidence of teratogenicity at any dose level (see Section 5.3 Preclinical Safety Data). – CER Section 5.6.12, p. 52.
29. CER Section 5.6.12, p.52.
30. Table 5.3.6.2bR Incidence and Severity of Treatment-Emergent Adverse Events (Treatment Related). Short-Term Fixed-Dose Placebo-Controlled Oral Dosing Phase II/III Studies. Date of Table Generation: 10Jan97.
31. CER Section 5.6.1, p. 41.
32. Geodon NDA Integrated Summary of Safety Data, Section H.5.G, pp. 64-66.
33. Study 128-303, Table 8.1.
34. CER Section 5.4, p. 37.
35. CER Section 5.2, p. 31.
36. Statement deleted from section 4.9 (Overdose) (28Feb05): In the largest overdose reported during pre-marketing clinical trials, a patient experienced sedation, slurred speech and



CONFIDENCIAL

14517/17070281

14512/17072018

14518/17072018

14474/17072018

transitory hypertension (200/95 mmHg) following ingestion of a confirmed 3240 mg of oral ziprasidone. – American Journal of Psychiatry 157:5 May 2000, p. 835.

37. Statement deleted from section 4.9 (Overdose) (28Feb05): The maximum observed QTc interval was 478 msec, six hours post-ingestion. No clinically significant changes in cardiac rhythm or function were observed and the patient was discharged following overnight observation in the emergency room. – AEM report #9907409.

38. Written Summary Section 5.9, p. 83.

39. PER Section 2, pp. 1-8.

40. PER Section 2, pp. 1-8.

41. CER Section 3.2.1, p. 5.

42. CER Section 3.3.1, pp. 6-7.

43. Pharmacokinetic MRP-1 Assessment Report, Section 3.1, pp. 3-4.

44. CER Section 3.3.2, p. 7.

45. CER Section 3.3.3, p. 7.

46. CER Section 3.3.2, p. 7.

47. Response to MPA Pharmacokinetic Assessor's Request 07July2000, pp. 1-2.

48. CER Section 3.3.3, p. 7.

49. Response to MPA Pharmacokinetic Assessor's Request 07July2000, pp. 1-2.

50. Pharmacokinetic MRP-1 Assessment Report Amendment II, pp. 32-33.

51. CER Section 3.3.4, p. 8.

52. CER Section 3.3.6, p. 10.

53. Appendix Z (Population Pharmacokinetics), figs. 10, 24.

54. CER Section 3.3.4, p.8.

55. PER Section 4, pp. 16-29.

56. Table MRP-2 request. Incidence of Categorical Bazett QTc Increases. Phase II/III Oral Ziprasidone Studies to 5 February 2001. Ziprasidone MRP-2.

57. Worldwide Labeling Safety Report, Hypotension Postural/Dizziness Postural and Ziprasidone dated 19Jun2002.

58. Worldwide Labeling Safety Report, Tachycardia and Ziprasidone dated 19Jun2002.



CONFIDENCIAL

14517/17070281

14512/17072018

14518/17072018

14474/17072018

59. Worldwide Labeling Safety Report, Insomnia and Ziprasidone dated 19Jun2002.
60. Worldwide Labeling Safety Report, Rash, Rash Maculopapular, Rash Erythematous and Ziprasidone dated 19Jun2002.
61. Final Study Report: Ziprasidone Protocol R-0548 Double-Blind Multicenter Study Comparing The Safety And Efficacy Of Ziprasidone To Olanzapine In Patients With Schizophrenia Or Schizoaffective Disorder Needing Inpatient Care. Report Date: 21 May 2002.
62. Common Technical Document: Module 2.3 Quality Overall Summary. Section 2.3.S.1: General Information.
63. No aplica
64. Final Study Report: Ziprasidone Protocol 128-601. A Phase III, randomized, placebo-controlled study evaluating the safety and outcome of treatment with oral ziprasidone in subjects with mania.
65. Final Study Report: Ziprasidone Protocol A1281083. A Phase III, randomized, placebo-controlled study evaluating the safety and outcome of treatment with oral ziprasidone in subjects with mania.
66. Ziprasidone Mania sNDA: Summary of Clinical Safety Treatment- Emergent Adverse Events Reported in \geq 1% of Ziprasidone Subjects and at a Higher Incidence than Placebo Subjects (All Causalities). Short- Term Double- Blind Placebo- Controlled Studies without Lithium. Includes Protocols: 128- 601, A1281083.
67. Periodic Safety Update Report #6 Ziprasidone. Reporting period: 01August 2003 through 31 July 2004).
68. No aplica
69. No aplica
70. No aplica
71. Pfizer Safety and Risk Management Expert Report: Update of the ziprasidone Core Data Sheets to reflect the post marketing experience of the adverse event. Torsade de Pointes, March 17, 2005.
72. Pfizer Response to the Assessment of the Sixth Ziprasidone PSUR (PSUR Reporting Period 01 August 2003 through 31 July 2004).
73. Pfizer Adverse Event Report # 2002059583, August 9, 2004.
74. Pfizer Safety Analysis Report: Evidence Supporting the Addition of the Adverse Event terms Extrapyramidal symptoms, Somnolence, Tremor and Anxiety to the Overdose Statement of the CDS, February 11, 2005.



CONFIDENCIAL

14517/17070281

14512/17072018

14518/17072018

14474/17072018

75. Ziprasidone Clinical Expert Report to Support Core Data Sheet Update, June 21, 2005.
76. Mridha E, Safety and Risk Management Report – “Ziprasidone: Post-Marketing Cumulative Review of Mania & Hypomania”, Pfizer Inc, dated 12 September 2006.
77. Miller L, Safety and Risk Management Report – “ZIPRASIDONE AND SEROTONIN SYNDROME”, Pfizer Inc, dated 18 August 2006.
78. Periodic Safety Update Report - Ziprasidone, 01Feb2005 through 31Jul2006, Section 6.3.3 – Selected Potential QT-Related Ventricular Arrhythmia Events, pgs. 22-34, Pfizer Inc, 25Sep2006.
79. Harris AJ, Safety and Risk Management Report – “REPORTS OF ANGIOEDEMA WITH ZIPRASIDONE USE”, Pfizer Inc, dated 15 September 2006.
80. Audrain JA, Safety and Risk Management Report – “ZIPRASIDONE THERAPY AND PRIAPISM”, Pfizer Inc, dated 11 September 2006.
81. Final Study Report: In Vitro Studies on the Metabolic Clearance Mechanisms of Ziprasidone and Major Circulating Metabolites in Human (DM2000-128-42), version August 10, 2000.
82. Final Study Report: Interaction of Ziprasidone and Risperidone with Human Cytochromes P450 (DM-94-128-21), September 28, 1994.
83. Final Study Report: Determination of Enzymes Involved in the Metabolism of Ziprasidone (Study # DM 95-128-29).
84. Final Study Report: Further Characterization of CYP-Isozymes Involved in the Metabolism of Ziprasidone (Study # DM95-128-33).
- CDS Revision Date August 21, 2007
85. Ziprasidone hydrochloride / Ziprasidone mesilate: Core Data Sheet Update (May 2007) 2.5 Clinical Overview, Approved 07May07.
- CDS Revision Date July 18, 2008
86. Gill et al. Antipsychotic drug use and mortality in older adults with dementia. *Ann Intern Med.* 2007; 146:775
87. Schneeweiss et al. Risk of death associated with the use of conventional versus atypical antipsychotic drugs among elderly patients. *CMAJ.* 2007; 176:627
88. Clinical Study Report Ziprasidone Hydrochloride Protocol Number: A1281137. A Phase 3, Randomized, 6-Month, Double Blind Trial in Subjects With Bipolar I Disorder to Evaluate the Continued Safety and Maintenance of Effect of Ziprasidone Plus a Mood Stabilizer (vs Placebo Plus a Mood Stabilizer) Following a Minimum of 2 Months of Response to Open-Label Treatment With Both Agents. Final Sign-off Date: 17 November 2008.



CONFIDENCIAL

14517/17070281

14512/17072018

14518/17072018

14474/17072018

89. No aplica

90. Clinical Overview for Changes to the Oral Ziprasidone Core Data Sheet, December 2011.

91. Ziprasidone Metabolism Summary, Updated Description of the Metabolism of Ziprasidone in Humans, March 2012.

92. Clinical Overview for Changes to the Ziprasidone Capsules and Oral Solution Core Data Sheet, July 2012.

93. Clinical Overview for Changes to the Ziprasidone Core Data Sheet (VTE and P-gp), February 2013.

94. Clinical Overview for Updates to the Ziprasidone Core Data Sheet (DRESS and SCAR), January 2015.

95. Kardaun SH, Sekula P, Valeyrie-Allanore L., Liss Y, Chu CY, Creamer D, Sidoroff A, Naldi L, Mockenhaupt M, and Roujeau JC for the RegiSCAR study group. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS): an original multisystem adverse drug reaction. Results from the prospective RegiSCAR study. *British Journal of Dermatology*. (2013) 169, pp1071–1080.

96. Clinical Overview to support updates to Section 4.5, Interaction With Other Medicinal Products and Other Forms of Interaction and Section 4.8, Undesirable Effects of the Core Data Sheet August 2015.

97. Clinical Overview to Support Updates to Frequency Categories of Adverse Drug Reactions in Section 4.8 Undesirable Effects of the Core Data Sheet November 2015.

98. Clinical Overview to Support Updates to Ziprasidone Capsules and Oral Suspension and Ziprasidone for Intramuscular Injection Core Data Sheets, May 2018.

99. Schlotterbeck P, Saur R, Hiemke C, et al. Low concentration of ziprasidone in human milk: A case report. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2009;12(3):437-38.