



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. ZELDOX no está aprobado para el tratamiento de la psicosis relacionada con demencia [ver *Advertencias y precauciones (8.1)*].

1. NOMBRE DEL PRODUCTO FARMACÉUTICO

ZELDOX 40 mg Cápsulas
ZELDOX 60 mg Cápsulas
ZELDOX 80 mg Cápsulas

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada cápsula de ZELDOX de 40, 60 y 80 mg contiene clorhidrato de ziprasidona monohidrato equivalente a 40, 60 y 80 mg de ziprasidona, respectivamente.

Excipiente(s)

Para obtener una lista completa de excipientes, ver sección 16.1

3. VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Administración oral

4. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsulas

5. INDICACIONES Y USOS

ZELDOX está indicado para el tratamiento de la esquizofrenia, como monoterapia para el tratamiento agudo de los episodios bipolares maníacos o mixtos, y como complemento al litio o valproato para el tratamiento de mantenimiento del trastorno bipolar. 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 con algunas otras drogas con 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 otras drogas. Todavía no se conoce si la ziprasidona produce torsade de pointes o aumenta la tasa de muerte súbita [ver *Advertencias y Precauciones (8.3)*].

Esquizofrenia

- ZELDOX está indicado para el tratamiento de la esquizofrenia en adultos.

Trastorno Bipolar I (episodios agudos mixtos o maníacos y tratamiento de mantenimiento como complemento al Litio o al Valproato)

- ZELDOX está indicado como monoterapia para el tratamiento agudo en adultos con episodios maníacos o mixtos asociados con el trastorno bipolar I.

- ZELDOX está indicado como adyuvante al litio o valproato para el tratamiento de mantenimiento del trastorno bipolar I en adultos.

6. DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

6.1 Esquizofrenia

Selección de la Dosis

ZELDOX Cápsulas debe administrarse a una dosis diaria inicial de 20 mg dos veces al día con los alimentos. En algunos pacientes, la dosis diaria puede ajustarse posteriormente hasta 80 mg dos veces al día en base al estado clínico individual. En general, los ajustes de la dosis, de indicarse, deben llevarse a cabo a intervalos de no menos de 2 días, ya que se alcanza el estado de equilibrio en un periodo de 1 a 3 días. Con el fin de garantizar el uso de la dosis efectiva más baja, normalmente se debe observar la mejoría de los pacientes por varias semanas antes de elevar la dosis de ajuste.

Se demostró la eficacia en la esquizofrenia en un rango de dosis de 20 mg a 100 mg dos veces al día en estudios clínicos controlados con placebo a corto plazo. Hubo tendencias hacia una respuesta a la dosis en el rango de 20 mg a 80 mg dos veces al día; pero los resultados no fueron consistentes. Por lo general, no se recomienda un aumento de dosis superior a 80 mg dos veces al día. La seguridad de las dosis por encima de 100 mg dos veces al día no ha sido evaluada sistemáticamente en estudios clínicos.

Tratamiento de Mantenimiento

Si bien no existen pruebas disponibles para responder a la pregunta de por cuánto tiempo un paciente tratado con ziprasidona debe continuar con ella, un estudio de mantenimiento en pacientes que habían estado sintomáticamente estables y que luego fueron randomizados para continuar el tratamiento con ziprasidona o cambiar a placebo demostró un retraso en el tiempo hasta la recaída en los pacientes que recibieron ZELDOX. No se demostró algún beneficio adicional con dosis superiores a 20 mg dos veces al día. Los pacientes deben ser periódicamente reevaluados para determinar la necesidad de un tratamiento de mantenimiento.

6.2 Trastorno Bipolar I (Episodios Agudos Mixtos o Maníacos y Tratamiento de mantenimiento como complemento al Litio o al Valproato)

Tratamiento Agudo de Episodios Maníacos o Mixtos

Selección de la Dosis – Se debe administrar ziprasidona oral a una dosis diaria inicial de 40 mg dos veces al día con los alimentos. La dosis puede ser aumentada a 60 mg u 80 mg dos veces al día en el segundo día de tratamiento y subsecuentemente ajustada en base a la tolerancia y la eficacia dentro del rango de 40 mg - 80 mg dos veces al día. En los estudios clínicos de dosis flexible, la dosis diaria promedio administrada fue de aproximadamente 120 mg.

Tratamiento de mantenimiento (como complemento al litio o valproato)

Continuar el tratamiento a la misma dosis con que se estabilizó al paciente inicialmente, dentro del rango de 40 mg - 80 mg dos veces al día con los alimentos. Los pacientes deben ser periódicamente reevaluados para determinar la necesidad de un tratamiento de mantenimiento.

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 otras drogas, 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 del miocardio reciente
- en pacientes con insuficiencia cardíaca no compensada

No se han realizado estudios farmacocinéticos/farmacodinámicos entre la ziprasidona y otras drogas que prolongan el intervalo QT. No se puede excluir el efecto aditivo de la ziprasidona y otros medicamentos 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.
- otras drogas que han demostrado prolongación 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 negrita 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.

Los análisis de 17 ensayos controlados con placebo (duración modal de 10 semanas), principalmente en pacientes que tomaron antipsicóticos atípicos, revelaron un riesgo de muerte en pacientes tratados con fármacos de entre 1,6 a 1,7 veces el riesgo de muerte en pacientes tratados con placebo. En el transcurso de un ensayo controlado típico de 10 semanas, la tasa de muerte en pacientes tratados con fármacos fue de alrededor del 4,5%, en comparación con una tasa del 2,6% en el grupo placebo.

Aunque las causas de muerte fueron variadas, la mayoría de las muertes parecían ser de naturaleza cardiovascular (por ejemplo, insuficiencia cardíaca, muerte súbita) o infecciosa (por ejemplo, neumonía). ZELDOX no está aprobado para el tratamiento de la psicosis relacionada a la demencia [*ver Cuadro de Advertencias, Advertencias y Precauciones (8.2)*].

8.2 Reacciones Adversas Cerebrovasculares, incluido el Accidente Cerebrovascular, en pacientes ancianos con Psicosis Relacionada con Demencia

En los ensayos controlados con placebo en pacientes ancianos con demencia, los pacientes asignados al azar a risperidona, aripiprazol y olanzapina tuvieron una mayor incidencia de accidente cerebrovascular y ataque isquémico transitorio, incluido el accidente cerebrovascular fatal. ZELDOX no está aprobado para el tratamiento de pacientes con psicosis relacionada con demencia [*ver Cuadro de Advertencia, y Advertencias y precauciones (8.1)*].

8.3 Prolongación de QT y Riesgo de Muerte Súbita

Se debe evitar el uso de ziprasidona en combinación con otros fármacos que prolongan el intervalo QTc. [*ver Contraindicaciones (7.1) e Interacciones Medicamentosas (10.4)*]. Adicionalmente, los médicos deben estar alertas a la identificación de otros fármacos que han sido observadas constantemente y que prolongan el intervalo QTc. Dichas drogas no deben ser prescritas con ziprasidona. Asimismo, se debe evitar la ziprasidona en pacientes con síndrome de QT prolongado congénito y en pacientes con una historia de arritmias cardíacas [*ver Contraindicaciones (7)*].

Se realizó un estudio que comparaba directamente el efecto de prolongación de QT/QTc de la ziprasidona oral con varias otras drogas efectivas en el tratamiento de la esquizofrenia en pacientes voluntarios. En la primera fase del estudio, se obtuvieron electrocardiogramas en el momento de la concentración plasmática máxima cuando se administró el medicamento como agente único. En la segunda fase del estudio, se obtuvieron electrocardiogramas en el momento de concentración plasmática máxima mientras se co-administró la droga con un inhibidor del metabolismo CYP4503A4 del fármaco.

En la primera fase del estudio, se calculó el cambio medio en QTc desde la evaluación basal para cada fármaco, usando una corrección basada en la muestra que elimina el efecto del ritmo cardíaco en el intervalo QT. El incremento promedio en QTc desde la evaluación basal en el caso de la ziprasidona osciló aproximadamente entre 9 a 14 mseg más que en el caso de los 4 fármacos de comparación (risperidona,

olanzapina, quetiapina y haloperidol), pero fue aproximadamente 14 mseg menor que la prolongación observada para la tioridazina.

En la segunda fase del estudio, el efecto de ziprasidona sobre la longitud de QTc no se incrementó por la presencia de un inhibidor metabólico (ketoconazol 200 mg dos veces al día).

En estudios controlados con placebo, ziprasidona oral incrementó el intervalo de QTc, comparado con el placebo en aproximadamente 10 mseg en la dosis diaria más alta recomendada de 160 mg. En estudios clínicos con ziprasidona oral, los electrocardiogramas de 2/2988 (0.06%) pacientes que recibieron ZELDOX y 1/440 (0.23%) pacientes que recibieron placebo revelaron intervalos de QTc que excedían el umbral potencialmente relevante desde el punto de vista clínico de 500 mseg. En los pacientes tratados con ziprasidona, ninguno de los casos sugirió un papel de la ziprasidona. Un paciente tenía antecedentes de QTc prolongado y una medición en las pruebas de exploración de 489 mseg; el QTc fue de 503 mseg durante el tratamiento con ziprasidona. El otro paciente tuvo un QTc de 391 mseg al final del tratamiento con la ziprasidona y al cambiar a tioridazina experimentó mediciones de QTc de 518 y 593 mseg.

Algunos fármacos que prolongan el intervalo QT/QTc han sido asociadas con la aparición de torsade de pointes y con una muerte súbita inexplicable. La relación de la prolongación de QT con torsade de pointes es la más clara para incrementos mayores (20 mseg y mayores), pero es posible que las prolongaciones más pequeñas de QT/QTc puedan incrementar también el riesgo o incrementarlo en individuos susceptibles. Aunque no se ha observado que torsade de pointes esté asociada con el uso de ziprasidona en estudios de pre-comercialización y la experiencia es demasiado limitada para descartar un riesgo mayor, ha habido reportes post-comercialización poco frecuentes (en presencia de múltiples factores de confusión) [*ver Reacciones Adversas (9.2)*].

Como con otros fármacos antipsicóticos y placebo, se han reportado muertes súbitas inexplicables en pacientes que ingerían ziprasidona en dosis recomendadas. La experiencia de pre comercialización con ziprasidona no reveló un riesgo excesivo de mortalidad con respecto a la ziprasidona en comparación con otros antipsicóticos o placebo; pero, el grado de exposición fue limitado, especialmente para las drogas usadas como controles activos y placebo. No obstante, la mayor prolongación de la longitud de QTc de la ziprasidona en comparación con algunos otros antipsicóticos aumenta la posibilidad de que el riesgo de muerte súbita pueda ser mayor para la ziprasidona que para otros fármacos disponibles para el tratamiento de la esquizofrenia. Es necesario considerar esta posibilidad para decidir entre los medicamentos alternativos [*ver Indicaciones y Usos (5)*]

Ciertas circunstancias pueden incrementar el riesgo de aparición de torsade de pointes y/o muerte súbita en asociación con el uso de drogas que prolongan el intervalo de QTc, que incluye (1) bradicardia; (2) hipocalemia o hipomagnesemia; (3) uso concomitante de otros fármacos que prolongan el intervalo QTc; y (4) presencia de prolongación congénita del intervalo QT.

Se recomienda que los pacientes considerados para el tratamiento con ziprasidona que están en riesgo de desarrollar alteraciones electrolíticas significativas, hipocalemia en particular, tengan mediciones de potasio y magnesio sérico basales. La hipocalemia (y/o hipomagnesemia) puede incrementar el riesgo de la prolongación de QT y arritmia. La hipocalemia puede producirse a partir de la terapia diurética, diarrea y otras causas. Los pacientes con bajo potasio y/o magnesio sérico deben tener reservas de estos electrolitos antes de proceder con el tratamiento. Es fundamental monitorear periódicamente los electrolitos séricos en pacientes para los que se introduce la terapia diurética durante el tratamiento con ziprasidona. Los intervalos de QTc prolongados constantemente pueden a su vez incrementar el riesgo de una mayor prolongación y arritmia, pero no está claro que las mediciones de ECG en los chequeos de rutina sean efectivas para la detección de dichos pacientes. Más bien, se debe evitar el uso de ziprasidona en pacientes con historia de enfermedad cardiovascular importante, por ejemplo: prolongación del intervalo QT, infarto agudo del miocardio reciente, insuficiencia cardíaca no compensada o arritmia cardíaca. Se debe suspender la ziprasidona en pacientes que tengan mediciones de QTc persistentes >500 mseg.

En pacientes que reciben ziprasidona y que experimenten síntomas que podrían indicar la aparición de torsade de pointes, por ejemplo: mareos, palpitaciones o síncope, el prescriptor debe iniciar una evaluación adicional, por ejemplo: puede ser útil el monitoreo Holter.

8.4 Síndrome Neuroléptico Maligno (SNM)

Se ha reportado un complejo de síntomas potencialmente fatales, algunas veces llamado Síndrome Neuroléptico Maligno (SNM), en asociación con la administración de antipsicóticos. Las manifestaciones clínicas del SNM son hiperpirexia, rigidez muscular, estado mental alterado y evidencia de inestabilidad autonómica (pulso o presión arterial irregular, taquicardia, diaforesis y disritmia cardíaca). Signos adicionales pueden incluir creatinina fosfoquinasa elevada, mioglobulinuria (rabdomiólisis) e insuficiencia renal aguda.

La evaluación del diagnóstico de pacientes con este síndrome es complicada. Al llegar a un diagnóstico, es importante excluir los casos donde la presentación clínica incluya tanto una enfermedad médica seria (por ejemplo: neumonía, infección sistémica, etc.) como signos y síntomas extrapiramidales (EPS), no tratados o tratados inapropiadamente. Otras consideraciones importantes en el diagnóstico diferencial incluyen toxicidad anticolinérgica central, hipertermia, fiebre por el fármaco y patología primaria del sistema nervioso central (SNC).

El manejo del SNM debe incluir: (1) suspensión inmediata de antipsicóticos y otras drogas no esenciales para la terapia concurrente; (2) tratamiento sintomático intensivo y monitoreo médico; y (3) tratamiento de cualquiera de los problemas médicos serios concomitantes para los que están disponibles tratamientos específicos. No hay un acuerdo general sobre regímenes de tratamientos farmacológicos específicos para SNM.

Si un paciente requiere un tratamiento con antipsicóticos después de recuperarse del SNM, se debe considerar cuidadosamente la reintroducción potencial de la terapia con fármacos. El paciente debe ser monitoreado cuidadosamente, puesto que se han reportado recurrencias de SNM.

8.5 Reacciones Adversas Cutáneas Severas

Reacción al Medicamento con Eosinofilia y Síntomas Sistémicos (DRESS)

Se ha informado una reacción a medicamentos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) ante la exposición a ziprasidona. El síndrome DRESS consiste en una combinación de tres o más de los siguientes síntomas: reacción cutánea (como erupción o dermatitis exfoliativa), eosinofilia, fiebre, linfadenopatía y una o más complicaciones sistémicas, tal como hepatitis, nefritis, neumonitis, miocarditis y pericarditis. El síndrome DRESS a veces puede ser mortal. Interrumpa la administración de ziprasidona si hay sospechas de DRESS.

Otras reacciones adversas cutáneas severas

Se han informado otras reacciones adversas cutáneas severas, tal como el síndrome de Stevens-Johnson, ante la exposición a ziprasidona. Las reacciones adversas cutáneas severas a veces pueden ser mortales. Interrumpa la administración de ziprasidona si hay sospechas de reacciones adversas cutáneas severas.

8.6 Disquinesia Tardía

Un síndrome de movimientos disquinéticos involuntarios potencialmente irreversibles puede desarrollarse en pacientes que están en tratamiento con fármacos antipsicóticos. Aunque la prevalencia del síndrome parece ser más alta entre los ancianos, especialmente entre mujeres de edad avanzada, es imposible depender de las estimaciones de prevalencia para predecir, al inicio del tratamiento antipsicótico, qué pacientes son propensos a desarrollar el síndrome. Se desconoce si los productos antipsicóticos difieren en su potencial para causar disquinesia tardía.

Se cree que el riesgo de desarrollar disquinesia tardía y la probabilidad de que se torne irreversible aumenten a medida que se incremente la duración del tratamiento y la dosis acumulativa total de los antipsicóticos administrados al paciente. Sin embargo, el síndrome puede desarrollarse, aunque es menos común, después de períodos de tratamiento relativamente cortos en dosis bajas.

No existe tratamiento conocido para casos establecidos de disquinesia tardía, aunque el síndrome puede disminuirse, parcial o completamente, si se retira el tratamiento antipsicótico. Sin embargo, el tratamiento antipsicótico, por sí mismo, puede eliminar (o eliminar parcialmente) los signos y síntomas del síndrome y, por consiguiente, puede ocultar posiblemente el proceso subyacente. Se desconoce el efecto que tiene la eliminación sintomática durante el curso a largo plazo del síndrome.

Dadas estas consideraciones, se debe prescribir ziprasidona de tal manera que tenga más probabilidades de minimizar la aparición de disquinesia tardía. El tratamiento antipsicótico crónico debe reservarse, por lo general, para pacientes que padecen de una enfermedad crónica que (1) es conocido que responda a los fármacos antipsicóticos y (2) para quienes no estén a disposición o no sean apropiados los tratamientos alternativos, igualmente efectivos, pero potencialmente menos perjudiciales. En pacientes que requieren tratamiento crónico, se debe buscar la dosis menor y la duración más corta de tratamiento que produzca una respuesta clínica satisfactoria. Se debe volver a reconsiderar periódicamente la necesidad de un tratamiento continuo.

Si aparecen signos y síntomas de disquinesia tardía en un paciente con tratamiento de ziprasidona, se debe considerar la suspensión del fármaco. Sin embargo, algunos pacientes pueden requerir tratamiento con ziprasidona, a pesar de la presencia del síndrome.

8.7 Cambios metabólicos

Los medicamentos antipsicóticos atípicos han sido asociados con cambios metabólicos que pueden aumentar el riesgo cardiovascular/cerebrovascular. Estos cambios metabólicos incluyen hiperglicemia, dislipidemia y aumento del peso corporal. Aunque todos los medicamentos en la clase han mostrado producir algunos cambios metabólicos, cada medicamento tiene su propio perfil de riesgo específico.

Hiperglicemia y Diabetes Mellitus

Se ha reportado hiperglucemia y diabetes mellitus, en algunos casos, extrema y asociada con cetoacidosis o coma hiperosmolar o muerte, en pacientes tratados con antipsicóticos atípicos. Ha habido unos pocos reportes de hiperglicemia o diabetes en pacientes tratados con ZELDOX. Aunque pocos pacientes han sido tratados con ZELDOX, no se sabe si esta experiencia más limitada es la única razón de la escasez de dichos reportes. La evaluación de la relación entre el uso de un antipsicótico atípico y las anormalidades de glucosa se complica por la posibilidad de un mayor riesgo de antecedentes de diabetes mellitus en pacientes con esquizofrenia y la incidencia cada vez mayor de diabetes mellitus en la población general. Dadas estas variables de confusión, la relación entre el uso de un antipsicótico atípico y las reacciones adversas relacionadas con la hiperglicemia no se entiende completamente. No se dispone de estimaciones exactas de riesgos de reacciones adversas relacionadas con la hiperglucemia en pacientes tratados con antipsicóticos atípicos.

Los pacientes con un diagnóstico establecido de diabetes mellitus que comenzaron un tratamiento con antipsicóticos atípicos deben ser monitoreados regularmente para detectar un empeoramiento del control de glucosa. Los pacientes con factores de riesgo de diabetes mellitus (por ejemplo: obesidad, historia familiar de diabetes) que están iniciando tratamiento con antipsicóticos atípicos deben someterse a análisis de glucosa en sangre en ayunas al inicio del tratamiento y periódicamente durante el tratamiento. Cualquier paciente tratado con antipsicóticos atípicos debe ser monitoreado para ver si presenta síntomas de hiperglicemia que incluyen polidipsia, poliuria, polifagia y debilidad. Los pacientes que presentan síntomas de hiperglucemia durante el tratamiento con antipsicóticos atípicos deben someterse a análisis de glucosa en sangre en ayunas. En algunos casos, la hiperglucemia desapareció cuando se suspendió el antipsicótico atípico; sin embargo, algunos pacientes necesitaron continuar con el tratamiento antidiabético a pesar de la suspensión del fármaco sospechoso.

Los datos agrupados de estudios a corto plazo, controlados con placebo en pacientes con esquizofrenia y trastorno bipolar se presentan en las Tablas 1-4. Nótese que para los estudios de dosis flexible tanto en esquizofrenia como en trastorno bipolar, cada sujeto se categoriza como si hubiera recibido una dosis baja (20-40 mg dos veces al día) o una dosis alta (60-80 mg dos veces al día) con base en la dosis modal diaria del sujeto. En las tablas que muestran cambios categóricos, los porcentajes (columna %) se calculan como $100 \times (n/N)$.

Tabla 1: Cambio medio en la glucosa* a partir de la línea de referencia en estudios a corto plazo (hasta 6 semanas), controlados con placebo, de dosis fija, monoterapia con Ziprasidona oral en pacientes adultos con Esquizofrenia

Cambio medio aleatorio de la glucosa a partir de la línea de referencia mg/dL (N)						
Ziprasidona						Placebo
5 mg, dos veces al día	20 mg, dos veces al día	40 mg, dos veces al día	60 mg, dos veces al día	80 mg, dos veces al día	100 mg, dos veces al día	

-1.1 (N=45)	+2.4 (N=179)	-0.2 (N=146)	-0.5 (N=119)	-1.7 (N=104)	+4.1 (N=85)	+1.4 (N=260)
-------------	--------------	--------------	--------------	--------------	-------------	--------------

*Mediciones “aleatorias” de glucosa — estatus de ayuno/no ayuno desconocido

Tabla 2: Cambios categóricos de la glucosa* en estudios a corto plazo (hasta 6 semanas), controlados con placebo, de dosis fija, con monoterapia con ziprasidona oral en pacientes adultos con esquizofrenia

Analito de laboratorio	Cambio de categoría (al menos una vez) desde la línea de referencia	Grupo de tratamiento	N	n (%)
Glucosa aleatorio	Normal a alto (<100 mg/dL a \geq 126 mg/dL)	Ziprasidona	438	77 (17.6%)
		Placebo	169	26 (15.4%)
	Límitrofe a alto (\geq 100 mg/dL y <126 mg/dL a \geq 126 mg/dL)	Ziprasidona	159	54 (34.0%)
		Placebo	66	22 (33.3%)

*Mediciones “aleatorias” de glucosa — estatus de ayuno/no ayuno desconocido

En estudios a largo plazo (al menos 1 año), controlados con placebo, de dosis flexible en esquizofrenia, el cambio medio desde la línea de referencia en la glucosa aleatoria para ziprasidona 20-40 mg, dos veces al día, fue de -3.4 mg/dL (N=122); para ziprasidona 60-80 mg, dos veces al día, fue de +1.3 mg/dL (N=10); y para placebo fue de +0.3 mg/dL (N=71).

Tabla 3: Cambio medio en la glucosa* desde la línea de referencia en estudios a corto plazo (hasta 6 semanas), controlados con placebo, de dosis flexible, con monoterapia con ziprasidona oral en pacientes adultos con Trastorno Bipolar

Cambio medio de glucosa en ayunas desde la línea de referencia mg/dL (N)		
Ziprasidona		Placebo
Dosis baja: 20-40 mg, dos veces al día	Dosis alta: 60-80 mg, dos veces al día	
+0.1 (N=206)	+1.6 (N=166)	+1.4 (N=287)

*En ayunas

Tabla 4: Cambios categóricos en la glucosa* en estudios a corto plazo (hasta 6 semanas), controlados con placebo, de dosis flexible, con monoterapia con ziprasidona oral en pacientes adultos con trastorno bipolar

Analito de laboratorio	Cambio de categoría (al menos una vez) desde la línea de referencia	Grupo de tratamiento	N	n (%)
Glucosa en ayunas	Normal a alto (<100 mg/dL a \geq 126 mg/dL)	Ziprasidona	272	5 (1.8%)
		Placebo	210	2 (1.0%)
	Límitrofe a alto (\geq 100 mg/dL y <126 mg/dL a \geq 126 mg/dL)	Ziprasidona	79	12 (15.2%)
		Placebo	71	7 (9.9%)

*En ayunas

Dislipidemia

Se han observado alteraciones no deseadas en los lípidos en pacientes tratados con medicamentos antipsicóticos atípicos. Los datos agrupados de estudios a corto plazo controlados con placebo en pacientes con esquizofrenia y trastorno bipolar se presentan en las Tablas 5-8.

Tabla 5: Cambio medio en los lípidos* a partir de la línea de referencia en estudios a corto plazo (hasta 6 semanas), controlados con placebo, de dosis fija, con monoterapia oral con ziprasidona en pacientes adultos con esquizofrenia

Cambio medio en los lípidos desde la línea de referencia mg/dL (N)							
Analito de laboratorio	Ziprasidona						Placebo
	5 mg, dos veces al día	20 mg, dos veces al día	40 mg, dos veces al día	60 mg, dos veces al día	80 mg, dos veces al día	100 mg, dos veces al día	
Triglicéridos	-12.9 (N=45)	-9.6 (N=181)	-17.3 (N=146)	-0.05 (N=120)	-16.0 (N=104)	+0.8 (N=85)	-18.6 (N=260)
Colesterol	-3.6 (N=45)	-4.4 (N=181)	-8.2 (N=147)	-3.6 (N=120)	-10.0 (N=104)	-3.6 (N=85)	-4.7 (N=261)

Total							
-------	--	--	--	--	--	--	--

*Mediciones “aleatorias” de los lípidos, se desconoce el estatus de ayuno/no ayuno

Tabla 6: Cambios categóricos en los lípidos* en estudios a corto plazo (hasta 6 semanas), controlados con placebo, dosis fija, con monoterapia oral con ziprasidona en pacientes adultos con esquizofrenia

Analito de laboratorio	Cambio de categoría (al menos una vez) desde la línea de referencia	Grupo de tratamiento	N	n (%)
Triglicéridos	Aumento de ≥ 50 mg/dL	Ziprasidona	681	232 (34.1%)
		Placebo	260	53 (20.4%)
	Normal a alto (<150 mg/dL a ≥ 200 mg/dL)	Ziprasidona	429	63 (14.7%)
		Placebo	152	12 (7.9%)
	Límite a alto (≥ 150 mg/dL y <200 mg/dL a ≥ 200 mg/dL)	Ziprasidona	92	43 (46.7%)
		Placebo	41	12 (29.3%)
Colesterol total	Aumento de ≥ 40 mg/dL	Ziprasidona	682	76 (11.1%)
		Placebo	261	26 (10.0%)
	Normal a alto (<200 mg/dL a ≥ 240 mg/dL)	Ziprasidona	380	15 (3.9%)
		Placebo	145	0 (0.0%)
	Límite a alto (≥ 200 mg/dL y <240 mg/dL a ≥ 240 mg/dL)	Ziprasidona	207	56 (27.1%)
		Placebo	82	22 (26.8%)

*Mediciones “aleatorias” de los lípidos, se desconoce el estatus de ayuno/no ayuno

En estudios a largo plazo (al menos 1 año), controlados con placebo, de dosis fija en esquizofrenia, el cambio medio desde la línea de referencia en triglicéridos aleatorios para ziprasidona 20-40 mg, dos veces al día fue de +26.3 mg/dL (N=15); para ziprasidona 60-80 mg, dos veces al día fue de -39.3 mg/dL (N=10); y para placebo fue de +12.9 mg/dL (N=9). En estudios a largo plazo (al menos 1 año), controlados con placebo, de dosis flexible en esquizofrenia, el cambio medio desde la línea de referencia en el colesterol total aleatorio para ziprasidona 20-40 mg, dos veces al día fue de +2.5 mg/dL (N=14); para ziprasidona 60-80 mg, dos veces al día fue de -19.7 mg/dL (N=10); y para placebo fue de -28.0 mg/dL (N=9).

Tabla 7: Cambio medio en los lípidos* desde la línea de referencia en estudios a corto plazo (hasta 6 semanas), controlados con placebo, de dosis flexible, con monoterapia oral con ziprasidona en pacientes adultos con trastorno bipolar

Analito de laboratorio	Cambio medio desde la línea de referencia mg/dL (N)		
	Ziprasidona		Placebo
	Dosis baja: 20-40 mg, dos veces al día	Dosis alta: 60-80 mg, dos veces al día	
Triglicéridos en ayunas	+0.95 (N=206)	-3.5 (N=165)	+8.6 (N=286)
Colesterol total en ayunas	-2.8 (N=206)	-3.4 (N=165)	-1.6 (N=286)
Colesterol LDL en ayunas	-3.0 (N=201)	-3.1 (N=158)	-1.97 (N=270)
Colesterol HDL en ayunas	-0.09 (N=206)	+0.3 (N=165)	-0.9 (N=286)

*En ayunas

Tabla 8: Cambio categórico en los lípidos* en estudios a corto plazo (hasta 6 semanas), controlados con placebo, de dosis flexible, con monoterapia oral con ziprasidona en pacientes adultos con Trastorno Bipolar

Analito de laboratorio	Cambio de categoría (al menos una vez) desde la línea de referencia	Grupo de tratamiento	N	n (%)
Triglicéridos en ayunas	Aumento de ≥ 50 mg/dL	Ziprasidona	371	66 (17.8%)
		Placebo	286	62 (21.7%)
	Normal a alto (<150 mg/dL a ≥ 200 mg/dL)	Ziprasidona	225	15 (6.7%)
		Placebo	179	13 (7.3%)
	Límite a alto (≥ 150 mg/dL y <200 mg/dL a ≥ 200 mg/dL)	Ziprasidona	58	16 (27.6%)
		Placebo	47	14 (29.8%)
Colesterol total en	Aumento de ≥ 40 mg/dL	Ziprasidona	371	30 (8.1%)

Analito de laboratorio	Cambio de categoría (al menos una vez) desde la línea de referencia	Grupo de tratamiento	N	n (%)
ayunas		Placebo	286	13 (4.5%)
	Normal a alto (<200 mg/dL a ≥240 mg/dL)	Ziprasidona	204	5 (2.5%)
		Placebo	151	2 (1.3%)
	Límitrofe a alto (≥200 mg/dL y <240 mg/dL a ≥240 mg/dL)	Ziprasidona	106	10 (9.4%)
Placebo		87	15 (17.2%)	
Colesterol LDL en ayunas	Aumento de ≥30 mg/dL	Ziprasidona	359	39 (10.9%)
		Placebo	270	17 (6.3%)
	Normal a alto (<100 mg/dL a ≥160 mg/dL)	Ziprasidona	115	0 (0%)
		Placebo	89	1 (1.1%)
	Límitrofe a alto (≥100 mg/dL y <160 mg/dL a ≥160 mg/dL)	Ziprasidona	193	18 (9.3%)
		Placebo	141	14 (9.9%)
Colesterol HDL en ayunas	Normal (≥40 mg/dL) a bajo (<40 mg/dL)	Ziprasidona	283	22 (7.8%)
		Placebo	220	24 (10.9%)

*En ayunas

Aumento de peso

Se ha observado aumento de peso con el uso de antipsicóticos atípicos. Se recomienda monitoreo del peso. Datos agrupados de estudios a corto plazo, controlados con placebo en esquizofrenia y trastorno bipolar se presentan en las Tablas 9-10.

Tabla 9: Cambios en el peso medio en estudios a corto plazo (hasta 6 semanas), controlados con placebo, de dosis fija, con monoterapia oral con ziprasidona en pacientes adultos con esquizofrenia

Ziprasidona						Placebo
5 mg, dos veces al día	20 mg, dos veces al día	40 mg, dos veces al día	60 mg, dos veces al día	80 mg, dos veces al día	100 mg, dos veces al día	
Cambios en el peso medio (kg) desde la línea de referencia (N)						
+0.3 (N=40)	+1.0 (N=167)	+1.0 (N=135)	+0.7 (N=109)	+1.1 (N=97)	+0.9 (N=74)	-0.4 (227)
Proporción de pacientes con ≥7% de aumento en el peso desde la línea de referencia (N)						
0.0% (N=40)	9.0% (N=167)	10.4% (N=135)	7.3% (N=109)	15.5% (N=97)	10.8% (N=74)	4.0% (N=227)

En estudios a largo plazo (al menos 1 año), controlados con placebo, de dosis flexible en esquizofrenia, el cambio medio desde el peso en la línea de referencia para ziprasidona 20-40 mg dos veces al día fue de -2.3 kg (N=124); para ziprasidona 60-80 mg, dos veces al día fue de +2.5 kg (N=10); y para placebo fue de -2.9 kg (N=72). En los mismos estudios a largo plazo, la proporción de sujetos con un aumento ≥ 7% en el peso desde la línea de referencia para ziprasidona 20-40 mg dos veces al día fue de 5.6% (N=124); para ziprasidona 60-80 mg dos veces al día fue de 20.0% (N=10), y para placebo fue de 5.6% (N=72). En un estudio a largo plazo (al menos 1 año), controlados con placebo, de dosis fija en esquizofrenia, el cambio medio en el peso desde la línea de referencia para ziprasidona 20 mg dos veces al día fue de -2.6 kg (N=72); para ziprasidona 40 mg dos veces al día fue de -3.3 kg (N=69); para ziprasidona 80 mg dos veces al día fue de -2.8 kg (N=70) y para placebo fue de -3.8 kg (N=70). En el mismo estudio a largo plazo a dosis fija en esquizofrenia, la proporción de sujetos con un aumento ≥ 7% en el peso desde la línea de referencia para ziprasidona 20 mg dos veces al día fue de 5.6% (N=72); para ziprasidona 40 mg dos veces al día fue de 2.9% (N=69); para ziprasidona 80 mg dos veces al día fue de 5.7% (N=70) y para placebo fue de 2.9% (N=70).

Tabla 10: Resumen del cambio en el peso en estudios a corto plazo (hasta 6 semanas), controlados con placebo, de dosis flexible, con monoterapia oral con ziprasidona en pacientes adultos con Trastorno Bipolar:

Ziprasidona		Placebo
Dosis baja: 20-40 mg, dos veces al día	Dosis alta*: 60-80 mg, dos veces al día	
Cambios medios en el peso (kg) desde la línea de referencia (N)		

+0.4 (N=295)	+0.4 (N=388)	+0.1 (N=451)
Proporción de pacientes con un aumento \geq 7% en el peso desde la línea de referencia (N)		
2.4% (N=295)	4.4% (N=388)	1.8% (N=451)

*Nótese que en el grupo de Dosis alta, hubo 2 sujetos con dosis diaria modal total de 200 mg y 1 sujeto con dosis diaria modal total de 100 mg.

Esquizofrenia - Las proporciones de pacientes que cumplen con un criterio de aumento de peso de \geq 7% del peso corporal se compararon en un grupo de cuatro estudios clínicos de esquizofrenia de 4 y 6 semanas, controlados con placebo, revelando una incidencia mayor estadísticamente significativa de aumento de peso para ziprasidona (10%) en comparación con placebo (4%). Se observó un aumento medio en el peso de 0.5 kg en pacientes con ziprasidona en comparación con ningún cambio medio en el peso en pacientes con placebo. En este conjunto de estudios clínicos, se reportó aumento de peso como reacción adversa en el 0.4% y en el 0.4% de pacientes con ziprasidona y placebo, respectivamente. Durante la terapia a largo plazo con ziprasidona, una categorización de pacientes en la línea de referencia sobre la base del índice de masa corporal (IMC) reveló el mayor aumento medio de peso y la incidencia más alta de aumento de peso clínicamente significativo ($>$ 7% del peso corporal) en pacientes con IMC bajo ($<$ 23) en comparación con pacientes con peso normal (23-27) o sobrepeso ($>$ 27). Hubo un aumento medio en el peso de 1.4 kg para aquellos pacientes con IMC “bajo” en la línea de referencia, ningún cambio medio para pacientes con IMC “normal”, y un aumento de peso medio de 1.3 kg para pacientes que ingresaron al programa con un IMC “alto”.

Trastorno bipolar – Durante un estudio bipolar de mantenimiento de 6 meses, controlado con placebo en adultos con ziprasidona como complemento a litio o valproato, la incidencia de aumento de peso clínicamente significativo (\geq 7% del peso corporal) durante el periodo doble ciego fue de 5.6% tanto para el grupo de tratamiento con ziprasidona como para el grupo de tratamiento con placebo que completaron los 6 meses de observación por recaída. La interpretación de estos hallazgos debe tomar en consideración que solamente ingresaron a la fase doble ciego del estudio los pacientes que toleraron de manera adecuada la ziprasidona, y que hubo abandonos sustanciales durante la fase de etiqueta abierta.

8.8 Sarpullido

En estudios de pre comercialización con ziprasidona, aproximadamente 5% de los pacientes presentaron sarpullido y/o urticaria, con la suspensión del tratamiento en casi un sexto de estos casos. La aparición de sarpullido se relacionó a la dosis de ziprasidona, aunque el hallazgo podía explicarse también por el tiempo de mayor exposición en pacientes con dosis más altas. Varios pacientes con sarpullido presentaron signos y síntomas de la enfermedad sistémica asociada, por ejemplo: recuento de leucocitos elevados. La mayoría de los pacientes mejoraron inmediatamente con un tratamiento adyuvante con antihistamínicos o esteroides y/o al suspender la ziprasidona, y se reportó que todos los pacientes que experimentaban estas reacciones se recuperaron completamente. Con la aparición del sarpullido para el cual no se puede identificar una etiología alternativa, se debe suspender la ziprasidona.

8.9 Hipotensión Ortostática

La ziprasidona puede inducir hipotensión ortostática asociada con mareos, taquicardia y, en algunos pacientes, síncope, especialmente durante el período inicial del ajuste de la dosis, reflejando probablemente sus propiedades antagonistas α_1 -adrenérgicas. Se reportó síncope en 0.6% de los pacientes tratados con ziprasidona.

La ziprasidona debe usarse con particular cuidado en pacientes con enfermedad cardiovascular conocida (antecedentes de infarto del miocardio o cardiopatía isquémica, deficiencia cardíaca o anomalías de conducción), enfermedad cerebrovascular o condiciones que predispondrían a los pacientes a la hipotensión (deshidratación, hipovolemia y tratamiento con medicamentos antihipertensivos).

8.10 Caídas

Los fármacos antipsicóticos (que incluyen ZELDOX) pueden causar somnolencia, hipotensión postural e inestabilidad motora y sensorial, lo que podría provocar caídas y, en consecuencia, fracturas u otras lesiones. Para los pacientes con enfermedades, afecciones o medicamentos que podrían exacerbar estos efectos,

completar evaluaciones del riesgo de caídas al iniciar el tratamiento antipsicótico y de forma recurrente para los pacientes con terapia antipsicótica a largo plazo.

8.11 Leucopenia, Neutropenia y Agranulocitosis

En estudios clínicos y experiencia de post comercialización, se han reportado eventos de leucopenia/neutropenia relacionados temporalmente a los agentes antipsicóticos. Asimismo, se ha reportado agranulocitosis (incluyendo casos fatales).

Posibles factores de riesgo de leucopenia/neutropenia incluyen bajos recuentos de leucocitos (WBC, por sus siglas en inglés) pre-existentes y antecedentes de leucopenia/neutropenia inducida por fármacos.

Los pacientes con bajo recuento de leucocitos WBC pre-existentes o historia de leucopenia/neutropenia inducida por fármacos deben tener sus recuentos sanguíneos completos (CBC) frecuentemente monitoreados durante los primeros meses de la terapia y deben discontinuar ZELDOX al primer signo de disminución en el recuento de leucocitos WBC en ausencia de otros factores causantes.

Los pacientes con neutropenia deben ser monitoreados cuidadosamente en búsqueda de fiebre u otros síntomas o signos de infección y deben ser tratados inmediatamente si se producen dichos síntomas o signos. Los pacientes con neutropenia severa (recuento absoluto de neutrófilos $<1000/\text{mm}^3$) deben suspender el uso de ZELDOX y hacer que sigan monitoreando sus recuentos de leucocitos hasta recuperarse.

8.12 Convulsiones

Durante los estudios clínicos se produjeron convulsiones en 0.4% de pacientes tratados con ziprasidona. Hubo factores de confusión que pueden haber contribuido a la aparición de convulsiones en muchos de estos casos. Como con otros antipsicóticos, la ziprasidona debe ser utilizada con cautela en pacientes con antecedentes de convulsiones o con condiciones que potencialmente puedan reducir el umbral convulsivo, por ejemplo: demencia de Alzheimer. Las condiciones que reducen el umbral de las convulsiones pueden ser más prevalentes en una población de 65 años o más.

8.13 Disfagia

La dismotilidad esofágica y aspiración han sido asociadas con el uso de antipsicóticos. La neumonía por aspiración es una causa común de morbilidad y mortalidad en pacientes ancianos, en particular aquellos con demencia de Alzheimer avanzada. La ziprasidona y otras drogas antipsicóticas deben usarse con cautela en pacientes con riesgo de neumonía por aspiración.

8.14 Hiperprolactinemia

Como con otras drogas que antagonizan los receptores D_2 de dopamina, la ziprasidona eleva los niveles de prolactina en humanos. Se observaron también niveles incrementados de prolactina en estudios con animales con este compuesto, y fueron asociados con un incremento en neoplasia de glándulas mamarias en ratones; no se observó el mismo efecto en ratas [ver *Toxicología No Clínica (15.1)*]. Los experimentos con cultivo de tejidos indican que aproximadamente un tercio de los cánceres de mamas humanas son dependientes de la prolactina *in vitro*, un factor de importancia potencial si la prescripción de estas drogas se contempla en un paciente con cáncer de mama previamente detectado. Ni los estudios clínicos ni los estudios epidemiológicos realizados hasta la fecha han demostrado una asociación entre la administración crónica de esta clase de drogas y la carcinogénesis en humanos; la evidencia disponible es considerada muy limitada para ser concluyente en este momento.

Aunque han sido reportadas alteraciones como galactorrea, amenorrea, ginecomastia e impotencia con compuestos que elevan la prolactina, se desconoce el significado clínico de los niveles elevados de prolactina sérica en la mayoría de pacientes. La hiperprolactinemia de larga duración, cuando es asociada con hipogonadismo puede conducir a una menor densidad ósea

8.15 Potencial para el Deterioro Cognitivo y Motor

La somnolencia fue una reacción adversa comúnmente reportada en pacientes tratados con ziprasidona. En estudios controlados con placebo de 4 y 6 semanas de duración, se reportó somnolencia en 14% de los pacientes con ziprasidona en comparación con 7% de pacientes de placebo. La somnolencia condujo a la

descontinuación en 0.3% de pacientes en estudios clínicos a corto plazo. Puesto que la ziprasidona tiene el potencial de deteriorar el juicio, pensamiento o habilidades motoras, se debe advertir a los pacientes sobre la realización de actividades que requieran lucidez, tales como manejar un vehículo motor (incluyendo automóviles) o manejar maquinaria peligrosa, hasta que estén casi seguros de que la terapia con ziprasidona no los afecta negativamente.

8.16 Priapismo

Se reportó un caso de priapismo en la base de datos previos a la comercialización. Mientras no se haya establecido la relación de la reacción al uso de la ziprasidona, se ha reportado que otras drogas con efectos de bloqueo alfa-adrenérgico inducen priapismo y es posible que la ziprasidona comparta esta capacidad. El priapismo severo puede necesitar una intervención quirúrgica.

8.17 Regulación de la Temperatura Corporal

Aunque no se ha reportado con ziprasidona en estudios de pre comercialización, el trastorno de la capacidad del cuerpo para reducir la temperatura corporal central ha sido atribuido a los agentes antipsicóticos. Se aconseja un adecuado cuidado cuando se prescriba ziprasidona en pacientes que estarán experimentando condiciones que puedan contribuir a una elevación en la temperatura corporal central, por ejemplo: ejercitarse vigorosamente, exponerse a calor extremo, recibir medicamento concomitante con actividad anticolinérgica o estar sujeto a deshidratación.

8.18 Suicidio

La posibilidad de un intento de suicidio es inherente a la enfermedad psicótica o al desorden bipolar y una supervisión estrecha a los pacientes de alto riesgo debe acompañar a la terapia con el fármaco. Las prescripciones de ziprasidona deben ser prescritas por la menor cantidad de cápsulas consistentes con el buen manejo del paciente con el fin de reducir el riesgo de sobredosis.

8.19 Pacientes con Enfermedades Concomitantes

La experiencia clínica con ziprasidona en pacientes con ciertas enfermedades sistémicas concomitantes es limitada [ver *Uso en Poblaciones Específicas (11.6), (11.7)*]

Ziprasidona no ha sido evaluada o usada en ningún grado apreciable en pacientes con una historia reciente de infarto al miocardio o enfermedad cardíaca inestable.

Los pacientes con estos diagnósticos fueron excluidos de los estudios clínicos de pre comercialización. Debido al riesgo de prolongación del intervalo QTc e hipotensión ortostática con ziprasidona, se debe tener mucho cuidado en pacientes cardíacos [ver *Advertencias y Precauciones (8.3), (8.9)*]

8.20 Pruebas de Laboratorio

Los pacientes que son considerados para el tratamiento con ziprasidona que están en riesgo de alteraciones electrolíticas significativas deben contar con mediciones basales de potasio y magnesio sérico. Un bajo potasio y magnesio sérico debe ser reemplazado antes de proceder con el tratamiento. Los pacientes que se inician en diuréticos durante la terapia con ziprasidona necesitan monitoreo periódico de potasio y magnesio sérico. Ziprasidona debe suspenderse en pacientes que se encuentre que tengan mediciones del intervalo de QTc persistentes >500 mseg [ver *Advertencias y Precauciones (8.3)*].

9. REACCIONES ADVERSAS

9.1 Experiencia de Estudios Clínicos

Debido a que los estudios clínicos se realizan bajo condiciones ampliamente variables, las tasas de reacciones adversas observadas en los estudios clínicos de un fármaco no pueden ser comparadas directamente con las tasas en los estudios clínicos de otro fármaco y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica.

Los estudios clínicos de ziprasidona oral incluyeron aproximadamente 5700 pacientes y/o sujetos normales expuestos a una o más dosis de ziprasidona. De estos 5700, más de 4800 fueron pacientes que participaron en estudios de efectividad de dosis múltiples y su experiencia correspondió a aproximadamente 1831 años-paciente. Estos pacientes incluyen: (1) 4331 pacientes que participaron en estudios de dosis múltiples, predominantemente en esquizofrenia, representando aproximadamente 1698 años-paciente de exposición al 5 de Febrero del 2000; y (2) 472 pacientes que participaron en estudios de manía bipolar, representando

aproximadamente 133 años-paciente de exposición. 127 pacientes adicionales con desorden bipolar participaron en un estudio de tratamiento de mantenimiento a largo plazo, representando aproximadamente 74.7 años-paciente de exposición a la ziprasidona. Las condiciones y duración del tratamiento con ziprasidona incluyeron estudios de etiqueta abierta y doble ciego, estudios en pacientes hospitalizados y ambulatorios y exposición a corto y largo plazo.

Las reacciones adversas durante la exposición se obtuvieron recopilando experiencias adversas reportadas voluntariamente, así como resultados de exámenes físicos, signos vitales, pesos, análisis de laboratorio, electrocardiogramas y resultados de exámenes oftalmológicos.

Las frecuencias de reacciones adversas indicadas representan la proporción de individuos que experimentaron, por lo menos una vez, una reacción adversa emergente del tratamiento del tipo listado. Se consideró una reacción emergente al tratamiento, si ésta ocurrió por primera vez o empeoró mientras recibía terapia después de la evaluación en la basal.

Hallazgos Adversos observados en Estudios Controlados con Placebo a Corto Plazo con Ziprasidona Oral

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

Reacciones Adversas Observadas Comúnmente en Estudios Controlados con Placebo a Corto Plazo

Las siguientes reacciones adversas fueron las reacciones adversas más comúnmente observadas asociadas con el uso de ziprasidona (incidencia del 5% o más) y no observada a una incidencia equivalente entre pacientes tratados con placebo (incidencia de la ziprasidona por lo menos dos veces más que para el placebo):

Estudios de Esquizofrenia (*ver Tabla 11*)

- Somnolencia
- Infección del Tracto Respiratorio

Estudios de Trastorno Bipolar (*ver Tabla 12*)

- Somnolencia
- Síntomas extrapiramidales que incluyen los siguientes términos de reacciones adversas: síndrome extrapiramidal, hipertonia, distonía, disquinesia, hipoquinesia, temblor, parálisis y espasmo. Ninguna de estas reacciones adversas se produjo individualmente en una incidencia mayor al 10% en estudios de manía bipolar.
- Mareos que incluyen los términos de reacción adversa vértigo y mareo.
- Acatisia
- Visión anormal
- Astenia
- Vómitos

ESQUIZOFRENIA

Reacciones Adversas Asociadas con la Descontinuación del Tratamiento de Ziprasidona Oral en Estudios Controlados con Placebo a Corto Plazo

Aproximadamente 4.1% (29/702) de pacientes tratados con ziprasidona en estudios controlados con placebo, a corto plazo descontinuaron el tratamiento debido a una reacción adversa, comparado con aproximadamente 2.2% (6/273) del grupo de placebo. La reacción más común asociada con el retiro fue erupción, incluyendo 7 retiros por erupción entre los pacientes del grupo de ziprasidona (1%) en comparación con ningún paciente del grupo de placebo [*ver Advertencias y Precauciones (8.8)*].

Reacciones Adversas que Ocurren en una Incidencia del 2% o Más Entre Pacientes Tratados con Ziprasidona Oral en Estudios Controlados con Placebo de Corto Plazo

La Tabla 11 enumera la incidencia, redondeada al porcentaje más cercano, de las reacciones adversas emergentes del tratamiento que se produjeron durante la terapia aguda (hasta 6 semanas) en pacientes

predominantemente con esquizofrenia, que incluían solamente aquellas reacciones que ocurrieron en 2% o más de los pacientes tratados con ziprasidona y para las cuales la incidencia en pacientes tratados con ziprasidona fue mayor que la incidencia en los pacientes tratados con placebo.

Tabla 11: Incidencia de Reacciones Adversas Emergentes del Tratamiento en Estudios Controlados con Placebo por Vía Oral - Esquizofrenia

Sistema Corporal/ Reacción Adversa	Porcentaje de Pacientes que reportan Reacciones	
	Ziprasidona (N=702)	Placebo (N=273)
Cuerpo como un todo		
Astenia	5	3
Daño Accidental	4	2
Dolor en el pecho	3	2
Cardiovascular		
Taquicardia	2	1
Digestivo		
Náuseas	10	7
Estreñimiento	9	8
Dispepsia	8	7
Diarrea	5	4
Boca seca	4	2
Anorexia	2	1
Nervioso		
Síntomas Extrapiramidales*	14	8
Somnolencia	14	7
Acatisia	8	7
Mareos**	8	6
Respiratorio		
Infección del tracto respiratorio	8	3
Rinitis	4	2
Tos aumentada	3	1
Piel y Apéndices cutáneos		
Sarpullido	4	3
Dermatitis Fúngica	2	1
Sentidos Especiales		
Visión Anormal	3	2

* Los síntomas extrapiramidales incluyen los siguientes términos de reacciones adversas: síndrome extrapiramidal, hipertonia, distonía, disquinesia, hipoquinesia, temblor, parálisis y espasmo. Ninguna de estas reacciones adversas ocurrió individualmente en una incidencia mayor a 5% en los estudios de esquizofrenia.

** Los mareos incluyen los términos de reacción adversa de vértigo y mareo.

Dependencia a la Dosis de Reacciones Adversas en Estudios Controlados con Placebo, de Dosis Fija a Corto Plazo

Un análisis de respuesta a la dosis en el grupo de estudio 4 de esquizofrenia reveló una relación aparente de la reacción adversa a la dosis por las siguientes reacciones: astenia, hipotensión postural, anorexia, boca seca, salivación intensa, artralgia, ansiedad, mareos, distonía, hipertonia, somnolencia, temblores, rinitis, erupción y visión anormal.

Síntomas Extrapiramidales (SEP)- La incidencia de SEP reportados (los que incluyeron los términos de reacciones adversas síndrome extrapiramidal, hipertonia, distonía, disquinesia, hipoquinesia, temblores, parálisis y espasmo) en pacientes tratados con ziprasidona en estudios controlados con placebo a corto plazo de esquizofrenia fue 14% versus 8% para el placebo. Los datos recopilados objetivamente de aquellos estudios en

la Escala de Simpson-Angus (para SEP) y de la Escala de Acatisia de Barnes (para acatisia) no mostró, por lo general, una diferencia entre la ziprasidona y el placebo.

Distonía – Efecto de Clase: Los síntomas de distonía, contracciones anormales prolongadas de grupos de músculos, pueden ocurrir en individuos susceptibles durante los primeros días del tratamiento. Los síntomas distónicos incluyen: espasmo de los músculos del cuello, algunas veces que avanza a la rigidez en la garganta, dificultad para deglutir, dificultad para respirar y/o protrusión de la lengua. Mientras que estos síntomas pueden ocurrir en bajas dosis, éstos ocurren con mayor frecuencia, con mayor severidad, con alta potencia y en dosis más altas de antipsicóticos de primera generación. Se observa un riesgo elevado de distonía aguda en sujetos de sexo masculino y en grupos de menor edad.

Cambios en Signos Vitales – Ziprasidona está asociada con la hipotensión ortostática [*ver Advertencias y Precauciones (8.9)*]

Cambios en Electrocardiograma (ECG) – Ziprasidona está asociada con un incremento en el intervalo de QTc [*ver Advertencias y Precauciones (8.3)*]. En los estudios de esquizofrenia, ziprasidona estuvo asociada con un incremento promedio en el ritmo cardíaco de 1.4 latidos por minuto en comparación con una disminución de 0.2 latidos por minuto entre los pacientes del grupo de placebo.

Otras Reacciones Adversas Observadas Durante la Evaluación de Pre Comercialización de Ziprasidona Oral

A continuación se presenta una lista de términos COSTART que reflejan las reacciones adversas emergentes del tratamiento tal y como se definen en la introducción de la sección **REACCIONES ADVERSAS** reportadas por los pacientes tratados con ziprasidona en estudios de esquizofrenia con dosis múltiples >4 mg/día en la base de datos de 3834 pacientes. Todas las reacciones reportadas están incluidas, excepto los ya enumerados en la Tabla 11 o en otras partes en el etiquetado, aquellos términos de reacción que fueron tan generales como para no ser informativos, reacciones reportadas sólo una vez y que no tenían una probabilidad considerable de ser extremadamente amenazantes para la vida, reacciones que son parte de la enfermedad que está siendo tratada o que son de algún modo comunes como reacciones de fondo, y reacciones consideradas como poco probables de estar relacionadas con la droga. Es importante destacar que, a pesar de que las reacciones reportadas se produjeron durante el tratamiento con ziprasidona, no fueron necesariamente causadas por este fármaco.

Las reacciones adversas se categorizan más a fondo por sistema corporal y son enumeradas en orden decreciente de frecuencia de acuerdo a las siguientes definiciones:

Frecuentes— reacciones adversas que se presentan en al menos 1/100 pacientes ($\geq 1.0\%$ de pacientes) (solo aquellas que no han sido ya listadas en los resultados tabulados de los estudios controlados con placebo aparecen en este listado);

Poco frecuentes— reacciones adversas que se presentan en 1/100 a 1/1000 pacientes (en 0.1-1.0% de pacientes)

Raras—reacciones adversas que se presentan en menos de 1/1000 pacientes ($<0.1\%$ de pacientes).

Cuerpo como un todo

Frecuentes—dolor abdominal, síndrome gripal, fiebre, caída accidental, edema facial, escalofríos, reacciones de fotosensibilidad, dolor en el costado, hipotermia, accidentes con vehículos de motor

Sistema Cardiovascular

Frecuentes—taquicardia, hipertensión, hipotensión postural

Poco frecuentes—bradicardia, angina de pecho, fibrilación auricular

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

Sistema Digestivo

Frecuentes—anorexia, vómitos

Poco frecuentes—hemorragia rectal, disfagia, edema de lengua

Raras—hemorragia de las encías, ictericia, impactación fecal, gamma glutamil transpeptidasa elevada, hematemesis, ictericia colestásica, hepatitis, hepatomegalia, leucoplasia oral, depósito de grasa en el hígado, melena

Trastornos Endocrinos

Raras—hipotiroidismo, hipertiroidismo, tiroiditis

Sistema Hematológico y Linfático

Poco frecuentes —anemia, equimosis, leucocitosis, leucopenia, eosinofilia, linfadenopatía

Raras—trombocitopenia, anemia hipocrómica, linfocitosis, monocitosis, basofilia, linfedema, policitemia, trombocitemia

Trastornos Metabólicos y Nutricionales

Poco Frecuentes—sed, transaminasa aumentada, edema periférico, hiperglicemia, incremento de creatina fosfoquinasa, fosfatasa alcalina aumentada, hipercolesteremia, deshidratación, deshidrogenasa láctica aumentada, albuminuria, hipocalemia

Raras—BUN aumentada, creatinina aumentada, hiperlipemia, hipocolesteremia, hipercalemia, hipocloremia, hipoglicemia, hiponatremia, hipoproteinemia, tolerancia a la glucosa disminuida, gota, hipercloremia, hiperuricemia, hipocalcemia, reacción hipoglucémica, hipomagnesemia, cetosis, alcalosis respiratoria

Sistema Musculoesquelético

Frecuentes—mialgia

Poco Frecuentes—tenosinovitis

Raras—miopatía

Sistema Nervioso

Frecuentes—agitación, síndrome extrapiramidal, temblor, distonía, hipertonía, disquinesia, hostilidad, espasmo, parestesia, confusión, vértigo, hipoquinesia, hiperquinesia, marcha anormal, crisis oculogírica, hipestesia, ataxia, amnesia, rigidez en rueda dentada, delirio, hipotonía, aquinesia, disartria, síndrome de abstinencia, síndrome bucofaringeal, coreoatetosis, diplopía, descoordinación, neuropatía

Poco Frecuentes—Parálisis

Raras—mioclonos, nistagmo, tortícolis, parestesia circumoral, opistótonos, reflejos aumentados, trismo

Sistema Respiratorio

Frecuentes—disnea

Poco Frecuentes—neumonía, epistaxis

Raras—hemoptisis, laringismo

Piel y Apéndices cutáneos

Poco frecuentes—erupción maculopapular, urticaria, alopecia, eczema, dermatitis exfoliativa, dermatitis por contacto, erupción vesiculobulosa.

Sentidos Especiales

Frecuentes—Dermatitis fúngica

Poco Frecuentes—conjuntivitis, ojos secos, tinitus, blefaritis, catarata, fotofobia

Raras—hemorragia ocular, defecto del campo visual, queratitis, queratoconjuntivitis

Sistema Genitourinario

Poco Frecuentes—impotencia, eyaculación anormal, amenorrea, hematuria, menorragia, lactancia femenina, poliuria, retención urinaria, metrorragia, disfunción sexual masculina, anorgasmia, glicosuria

Raras—ginecomastia, hemorragia vaginal, nocturia, oliguria, disfunción sexual femenina, hemorragia uterina

TRASTORNO BIPOLAR

Tratamiento Agudo de Episodios Maniacos o Mixtos

Reacciones Adversas Asociadas con la Descontinuación del Tratamiento en Estudios Controlados con Placebo a Corto Plazo

Aproximadamente 6.5% (18/279) de pacientes tratados con ziprasidona en estudios controlados con placebo, a corto plazo descontinuaron el tratamiento, debido a una reacción adversa, en comparación con aproximadamente 3.7% (5/136) del grupo de placebo. Las reacciones más comunes asociadas con el retiro de los pacientes tratados con ziprasidona fueron acatisia, ansiedad, depresión, mareos, distonía, sarpullido y vómitos con 2 retiros por cada una de estas reacciones entre los pacientes del grupo de ziprasidona (1%) en comparación con un paciente del grupo de placebo cada uno para distonía y erupción (1%) y ningún paciente del grupo de placebo para las reacciones adversas restantes.

Reacciones Adversas que se Producen en una Incidencia del 2% o Más entre los Pacientes tratados con Ziprasidona en Estudios Controlados con Placebo, por Vía Oral a Corto Plazo

La Tabla 12 enumera la incidencia, redondeada al porcentaje más próximo, de las reacciones adversas surgidas durante el tratamiento que se produjeron durante una terapia aguda (hasta 3 semanas) en pacientes con manía bipolar, que incluye solamente aquellas reacciones que se produjeron en 2% o más de los pacientes tratados con ziprasidona y para las cuales la incidencia en pacientes tratados con ziprasidona fue mayor que la incidencia en los pacientes tratados con placebo.

Tabla 12: Incidencia de Reacciones Adversas emergentes al Tratamiento en Estudios Controlados con Placebo por Vía Oral a Corto Plazo - Episodios Maníacos y Mixtos Asociados con el Trastorno Bipolar

Sistema Corporal/Reacción Adversa	Porcentaje de Pacientes que reportan Reacciones	
	Ziprasidona (N=279)	Placebo (N=136)
Cuerpo como un todo		
Cefalea	18	17
Astenia	6	2
Lesión Accidental	4	1
Cardiovascular		
Hipertensión	3	2
Digestivo		
Náuseas	10	7
Diarrea	5	4
Boca seca	5	4
Vómitos	5	2
Salivación aumentada	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
Hipestesia	2	1

Trastorno del Habla	2	0
Respiratorio		
Faringitis	3	1
Disnea	2	1
Piel y Apéndices Cutáneos		
Dermatitis Fúngica	2	1
Sentidos Especiales		
Visión Anormal	6	3

*Los síntomas extrapiramidales incluyen los siguientes términos de reacciones adversas: síndrome extrapiramidal, hipertonía, distonía, disquinesia, hipoquinesia, temblor, parálisis y espasmo. Ninguna de estas reacciones adversas se produjo individualmente en una incidencia mayor a 10% en los estudios sobre manía bipolar.

**Los mareos incluyen los términos de reacción adversa: vértigo y mareo.

Las exploraciones por interacciones sobre la base del género no revelaron ninguna de las diferencias clínicamente significativas en la aparición de reacciones adversas sobre la base de este factor demográfico.

9.2 Experiencia Post Comercialización

Se han identificado las siguientes reacciones adversas durante el uso posterior a la aprobación de ZELDOX. Debido a que estas reacciones son reportadas de manera voluntaria de una población de tamaño indefinido, no siempre es posible estimar de manera fiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al fármaco.

Los reportes de reacciones adversas no listados arriba que se han recibido desde la introducción al mercado incluyen la aparición poco frecuente de lo siguiente: *Trastornos Cardiacos*: Taquicardia, Torsade de pointes (en presencia de múltiples factores de confusión) [ver Advertencias y Precauciones (8.3)]; *Trastornos del Aparato Digestivo*: Inflamación de la Lengua; *Trastornos del Sistema reproductivo y de la mama*: Galactorrea, priapismo; *Trastornos del Sistema Nervioso*: Flacidez facial, síndrome neuroléptico maligno, síndrome serotoninérgico (solo o en combinación con medicamentos serotoninérgicos), discinesia tardía; *Trastornos Psiquiátricos*: Insomnio, manía/hipomanía; *Trastornos de la Piel y del Tejido subcutáneo*: Reacción alérgica (tal como la dermatitis alérgica, angioedema, edema orofacial, urticaria), sarpullido; Efectos de la Droga con Eosinofilia y Síntomas Sistémicos (DRESS); *Trastornos del Aparato Genitourinario*: Enuresis, incontinencia urinaria; *Trastornos Vasculares*: Hipotensión postural, síncope.

10. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Las interacciones medicamentosas pueden ser farmacodinámicas (efectos farmacológicos combinados) o farmacocinéticas (alteración de los niveles plasmáticos). Se han evaluado los riesgos de usar ziprasidona en combinación con otras drogas tal como se describe líneas abajo. Todos los estudios de las interacciones han sido realizados con ziprasidona por vía oral. En base al perfil farmacodinámico y farmacocinético de la ziprasidona, se podrían anticipar posibles interacciones:

10.1 Vía Metabólica

Aproximadamente dos tercios de ziprasidona se metabolizan mediante su reducción a través de una combinación de reducción química por glutatiónes y reducción enzimática por aldehído oxidasa. No hay ningún inhibidor o inductor clínicamente relevante conocido de aldehído oxidasa. Menos de un tercio de la depuración metabólica de ziprasidona es mediada por la oxidación catalizada del citocromo P450.

10.2 Estudios In Vitro

Un estudio de inhibición enzimática *in vitro* que utilizó microsomas hepáticos humanos demostró que la ziprasidona tenía un efecto inhibidor pequeño sobre las enzimas CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 y CYP3A4, y por lo tanto no interferiría con el metabolismo de las drogas metabolizadas principalmente por estas enzimas. Hay un pequeño potencial para interacciones medicamentosas con ziprasidona debido a desplazamiento [ver Farmacología Clínica (14.3)].

10.3 Interacciones Farmacodinámicas

No se debe utilizar Ziprasidona con ningún otro medicamento que prolongue el intervalo QT [*ver Contraindicaciones (7.1)*].

Dados los efectos primarios de ziprasidona en el SNC, se debe tener cuidado cuando se administra en combinación con otras drogas que actúan centralmente. Debido a su potencial para inducir la hipotensión, ziprasidona puede aumentar los efectos de ciertos agentes antihipertensivos.

Ziprasidona puede antagonizar los efectos de los agonistas de levodopa y dopamina

10.4 Interacciones Farmacocinéticas

- Carbamazepina

La carbamazepina es un inductor de la enzima CYP3A4; la administración de una dosis de 200 mg, dos veces por día, durante 21 días produjo una disminución aproximada del 35% en la AUC de ziprasidona. Este efecto puede ser mayor cuando se administran dosis más altas de carbamazepina.

- Ketoconazol

El ketoconazol, un potente inhibidor de la CYP3A4, a una dosis de 400 mg, cada día, durante un periodo de 5 días, produjo un incremento de AUC y C_{max} de ziprasidona en aproximadamente un 35 – 40 %. Se supone que otros inhibidores de CYP3A4 tendrían efectos similares.

- Cimetidina

La cimetidina, a una dosis de 800 mg, cada día, durante un periodo de 2 días no afectó la farmacocinética de ziprasidona.

- Antiácidos

La administración conjunta de 30 mL de Maalox® con ziprasidona no afectó la farmacocinética de ésta.

10.5 Litio

Ziprasidona en una dosis de 40 mg administrada dos veces al día en forma concomitante con litio a una dosis de 450 mg, administrada dos veces al día durante un periodo de 7 días no afectó el nivel en estado estable o la depuración renal de litio. Ziprasidona administrada en forma complementaria con litio en un estudio de mantenimiento de pacientes bipolares no afectó los niveles terapéuticos medios de litio.

10.6 Anticonceptivos Orales

Estudios *in vivo* no revelaron ningún efecto de ziprasidona sobre la farmacocinética de los componentes del estrógeno o la progesterona. La administración de ziprasidona a una dosis de 20 mg dos veces al día no afectó la farmacocinética de los anticonceptivos administrados por vía oral en forma concomitante, etinilestradiol (0,03mg) y levonorgestrel (0,15 mg).

10.7 Dextrometorfano

En concordancia con los resultados *in vitro*, un estudio en voluntarios sanos normales demostró que ziprasidona no alteraba el metabolismo de dextrometorfano, un sustrato modelo de CYP2D6, de su principal metabolito, el dextrorfano. No hubo cambios estadísticamente significativos en la relación urinaria de dextrometorfano/dextrorfano.

10.8 Valproato

Es poco probable que se produzca una interacción farmacocinética de ziprasidona con valproato a causa de la falta de vías metabólicas comunes a las dos drogas. La ziprasidona administrada en forma complementaria con valproato en un estudio de mantenimiento de pacientes bipolares no afectó los niveles medios terapéuticos de valproato.

10.9 Otra Terapia con Droga Concomitante

El análisis de la farmacocinética de la población de pacientes esquizofrénicos enrolados en los estudios clínicos controlados no ha revelado ninguna interacción farmacocinética significativa con benzotropina, propranolol o lorazepam.

10.10 Interacción con los Alimentos

La biodisponibilidad absoluta de una dosis de 20 mg administrada bajo condiciones de alimentación es de aproximadamente un 60%. La absorción de ziprasidona aumenta hasta el doble en presencia de alimentos [ver *Farmacología Clínica (14.3)*].

11. USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

11.1 Embarazo

Categoría C de Embarazo

En estudios con animales, ziprasidona demostró una toxicidad desarrollada, incluyendo posibles efectos teratogénicos a dosis similares a las dosis terapéuticas humanas. Cuando se administró ziprasidona a conejas preñadas durante el período de organogénesis, se observó un aumento en la incidencia de las anomalías estructurales fetales (defectos septales ventriculares y otras malformaciones cardiovasculares y alteraciones renales) a una dosis de 30 mg/kg/día (3 veces la dosis máxima recomendada en humanos [DMRH] de 200 mg/día sobre una base de mg/m²). No hubo evidencia que sugiriera que estos efectos de desarrollo fueran secundarios a la toxicidad materna. La dosis sin efecto en el desarrollo fue 10 mg/kg/día (equivalente a la DMRH sobre una base de mg/m²). En ratas, se observó toxicidad embriofetal (disminución del peso fetal, retraso en la osificación esquelética) luego de la administración de 10 a 160 mg/kg/día (de 0.5 a 8 veces la DMRH sobre una base de mg/m²) durante la organogénesis o a lo largo de la gestación; no obstante, no hubo pruebas de teratogenicidad. Dosis de 40 y 160 mg/kg/día (de 2 a 8 veces la DMRH sobre una base de mg/m²) estuvieron asociadas con la toxicidad materna. La dosis sin efecto en el desarrollo fue 5 mg/kg/día (0.2 veces la DMRH sobre una base de mg/m²).

Hubo un aumento en el número de crías nacidas muertas y una disminución de sobrevivencia posnatal durante los primeros 4 días de lactancia entre la cría de ratas hembras tratadas durante la gestación y lactancia con dosis de 10 mg/kg/día (0.5 veces la DMRH sobre una base de mg/m²) o superiores. Los retrasos de desarrollo de la cría y la insuficiencia funcional neuroconductual se observaron con dosis de 5 mg/kg/día (0.2 veces a la DMRH sobre una base de mg/m²) o superiores. No se estableció un nivel sin efecto para estos efectos.

No se cuenta con estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. Ziprasidona debe ser administrada durante el embarazo, sólo si el posible beneficio justifique el riesgo potencial para el feto.

Efectos no teratogénicos

Neonatos expuestos a drogas antipsicóticas, durante el tercer trimestre del embarazo están en riesgo de presentar síntomas extrapiramidales y/o síntomas de abstinencia después del parto. Se ha reportado agitación, hipertonia, hipotonia, temblor, somnolencia, dificultad respiratoria y trastornos en la alimentación en estos neonatos. Estas complicaciones han variado en severidad; mientras en algunos casos han sido autolimitadas, en otros casos, los neonatos han requerido apoyo de la unidad de cuidados intensivos y hospitalización prolongada.

ZELDOX debe ser usado durante el embarazo solo si el beneficio justifica el riesgo potencial para el feto.

11.2 Parto y Alumbramiento

Se desconoce el efecto de ziprasidona en el parto y alumbramiento en humanos.

11.3 Madres en Lactancia

Se desconoce si ziprasidona o sus metabolitos son excretados en la leche materna. Se recomienda que las mujeres que estén recibiendo ziprasidona no deban dar de lactar.

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 generales en seguridad y eficacia 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 período de dosis inicial en algunos pacientes ancianos.

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 hemodiálisis.

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 AUC₀₋₁₂ 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 estos 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 abusará 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 pre comercialización 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 ingirió 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 una vía aérea 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 disopiramida, 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 para apoyo vascular, no se debe utilizar epinefrina ni dopamina, dado que la estimulación beta combinada con el antagonismo α_1 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 dializable. 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. FARMACOLOGÍA CLÍNICA

14.1 Mecanismo de Acción

Al igual que con otros medicamentos eficaces para la esquizofrenia, se desconoce el mecanismo de acción de ziprasidona. Sin embargo, se ha propuesto que la eficacia de esta droga para la esquizofrenia es mediada a través de una combinación del antagonismo de dopamina tipo 2 (D_2) y de serotonina tipo 2 ($5HT_2$). Al igual que con otras drogas que son eficaces para el trastorno bipolar, se desconoce el mecanismo de acción de ziprasidona en el trastorno bipolar.

14.2 Farmacodinamia

Ziprasidona mostró una elevada afinidad de unión *in vitro* con los receptores dopaminérgicos D_2 y D_3 , los receptores adrenérgicos α_1 de serotonina $5HT_{2A}$, $5HT_{2C}$, $5HT_{1A}$, $5HT_{1D}$ (K_i de 4.8, 7.2, 0.4, 1.3, 3.4, 2 y 10 nM, respectivamente), y afinidad moderada para los receptores de histamina H_1 ($K_i=47$ nM). Ziprasidona actuaba como antagonista de los receptores D_2 , $5HT_{2A}$ y $5HT_{1D}$ y como agonista del receptor $5HT_{1A}$. Ziprasidona inhibió la recaptación sináptica de serotonina y norepinefrina. No se manifestó ninguna afinidad en otros sitios de unión/receptores analizados, incluyendo al receptor colinérgico muscarínico ($IC_{50}>1\mu M$). El antagonismo en otros receptores diferentes a la dopamina y el $5HT_2$ con afinidades receptoras similares puede explicar algunos de los otros efectos terapéuticos y secundarios de ziprasidona. El antagonismo de ziprasidona de los receptores de histamina H_1 puede explicar la somnolencia observada con esta droga. El antagonismo de ziprasidona de los receptores adrenérgicos α_1 puede explicar la hipotensión ortostática observada con este fármaco.

14.3 Farmacocinética

La actividad de ziprasidona se debe fundamentalmente a la droga original. La farmacocinética de dosis múltiples de ziprasidona son proporcionales a las dosis dentro del rango de dosis terapéutico propuesto, y la acumulación de ziprasidona es predecible dentro de la dosificación múltiple. La eliminación de ziprasidona se realiza principalmente a través del metabolismo hepático con una vida media terminal promedio de alrededor de 7 horas dentro del rango de dosis terapéutico propuesto. Se alcanzan concentraciones en estado estable dentro del margen de uno a tres días de la dosis. La depuración sistémica aparente media es de 7.5 mL/min/kg. No es probable que ziprasidona interfiera con el metabolismo de las drogas metabolizadas por las enzimas del citocromo P450.

Absorción: Ziprasidona es absorbida adecuadamente luego de su administración por vía oral, alcanzando concentraciones plasmáticas máximas en 6 a 8 horas. La biodisponibilidad absoluta de una dosis de 20 mg,

bajo condiciones de alimentación, es de aproximadamente un 60%. La absorción de ziprasidona aumenta hasta el doble en presencia de alimentos.

Distribución: Ziprasidona tiene un volumen aparente medio de distribución de 1,5 L/kg. La unión a proteínas plasmáticas es mayor que 99%, uniéndose fundamentalmente a la albúmina y a la α_1 -glucoproteína ácida. La unión a las proteínas plasmáticas *in vitro* de ziprasidona no fue alterada por warfarina ni propranolol, dos medicamentos con elevada afinidad por las proteínas, ni tampoco ziprasidona alteró la unión de estos medicamentos en el plasma humano. De este modo, el potencial de interacciones medicamentosas con ziprasidona por desplazamiento, es mínimo.

Metabolismo y Eliminación: Ziprasidona es metabolizada ampliamente después de su administración oral, excretándose sólo una pequeña cantidad en la orina (< 1%) o materia fecal (< 4%) como droga inalterada. Ziprasidona se elimina principalmente a través de tres vías metabólicas que dan lugar a cuatro metabolitos principales circulantes, sulfóxido de benzisotiazol (BITP), sulfona de BITP, sulfóxido de ziprasidona y S-metildihidroziprasidona. Aproximadamente el 20% de la dosis se excreta en la orina, y cerca del 66% se elimina en las heces. La ziprasidona inalterada representa aproximadamente un 44%, del material total relacionado con el medicamento presente en suero. Estudios *in vitro* en los que se utilizó fracciones subcelulares de hígado humano indican que S-metil-dihidroziprasidona se genera en dos pasos. Estos estudios indican que la reacción de reducción es mediada principalmente a través de la reducción química por glutationes y también a través de la reducción enzimática por aldehído oxidasa, y la metilación posterior, por la tiol metiltransferasa. Los estudios *in vitro* que utilizan microsomas hepáticos humanos y enzimas recombinantes indican que CYP3A4 es el principal CYP que contribuye con el metabolismo oxidativo de la ziprasidona. La CYP1A2 puede contribuir en menor grado. En base a la abundancia *in vivo* de metabolitos excretores, menos de un tercio de la depuración metabólica de ziprasidona es mediada por oxidación catalizada por citocromo P450 y aproximadamente dos tercios son mediados mediante reducción. No hay inhibidores o inductores clínicamente relevantes del aldehído oxidasa.

15. TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

15.1 Carcinogénesis, Mutagénesis, Deterioro de la fertilidad

Carcinogénesis

Se realizaron estudios de carcinogenicidad a lo largo de la vida con ziprasidona en ratas Long Evans y ratones CD-1. Ziprasidona se administró durante 24 meses en la dieta a dosis de 2, 6 ó 12 mg/kg/día a ratas, y 50, 100 o 200 mg/kg/día a ratones (0,1 a 0,6 y 1 a 5 veces la DHMR de 200 mg/día en una base de mg/m², respectivamente). En el estudio de ratas, no hubo evidencia de un aumento de la incidencia de tumores en comparación con los controles. En ratones machos, no hubo aumento en la incidencia de tumores en relación con los controles. En ratones hembras hubo un aumento relacionado con la dosis en la incidencia de adenoma y carcinoma de glándula pituitaria y adenocarcinoma de glándula mamaria en todas las dosis ensayadas (50 a 200 mg/kg/día o 1 a 5 veces el DHMR en una base de mg/m²). Se han observado cambios proliferativos en las glándulas pituitaria y mamaria de roedores tras la administración crónica de otros agentes antipsicóticos y se considera que son mediados por la prolactina. Se observaron aumentos en la prolactina sérica en un estudio dietético de 1 mes en ratones hembra, pero no en machos, a 100 y 200 mg/kg/día (o 2,5 y 5 veces el DHMR en mg/m²). La ziprasidona no tuvo efecto sobre la prolactina sérica en ratas en un estudio dietético de 5 semanas con las dosis que se usaron en el estudio de carcinogenicidad. Se desconoce la relevancia para el riesgo humano de los hallazgos de tumores endocrinos mediados por prolactina en roedores [ver *Advertencias y Precauciones* (8.14)].

Mutagénesis

La ziprasidona se probó en el ensayo de mutación bacteriana de Ames, en el ensayo *in vitro* de linfoma de ratón con mutación genética de células de mamífero, en el ensayo de aberración cromosómica *in vitro* en linfocitos humanos y en el ensayo de aberración cromosómica *in vivo* en médula ósea de ratón. Hubo una respuesta mutagénica reproducible en el ensayo de Ames en una cepa de *S. typhimurium* en ausencia de activación metabólica. Se obtuvieron resultados positivos tanto en el ensayo de mutación de genes de células de mamífero *in vitro* como en el ensayo de aberración cromosómica *in vitro* en linfocitos humanos.

Deterioro de la fertilidad

Se demostró que la ziprasidona aumentaba el tiempo de cópula en ratas Sprague-Dawley en dos estudios de fertilidad y desarrollo embrionario temprano en dosis de 10 a 160 mg/kg/día (0,5 a 8 veces el DHMR de 200 mg/día en una base de mg/m²). La tasa de fertilidad se redujo a 160 mg/kg/día (8 veces el DHMR en una base de mg/m²). No hubo efectos sobre la fertilidad a 40 mg/kg/día (2 veces el DHMR sobre una base de mg/m²). El efecto sobre la fertilidad parece estar en la hembra, ya que la fertilidad no se deterioró cuando los machos que recibieron 160 mg/kg/día (8 veces el DHMR en una base de mg/m²) se aparearon con hembras no tratadas. En un estudio de 6 meses en ratas macho que recibieron 200 mg/kg/día (10 veces el DHMR en mg/m²) no se observaron hallazgos relacionados con el tratamiento en los testículos.

16. DATOS FARMACÉUTICOS

16.1 Lista de excipientes

Lactosa monohidrato, Almidón de maíz pregelatinizado y Estearato de magnesio

16.2 Incompatibilidades

Ninguna conocida

16.3 Tiempo de vida útil

No sobrepasar la fecha de vencimiento indicada en el empaque

16.4 Precauciones especiales de conservación

Ver condiciones de almacenamiento indicadas en el empaque

16.5 Naturaleza y contenido del envase

ZELDOX 40 mg Cápsulas

Caja de cartón en blíster de Aluminio/Aluminio x 30 cápsulas

ZELDOX 60 mg Cápsulas

Caja de cartón en blíster de PVC/Aluminio/Poliamida - Aluminio x 30 cápsulas

ZELDOX 80 mg Cápsulas

Caja de cartón en blíster de PVC/Aluminio/Poliamida - Aluminio x 30 cápsulas

16.6 Precauciones especiales de eliminación y manipulación

Ninguna en especial para su eliminación.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

Teléfono: +511-615-2100

LLD_Per_USPI_LAB-0273-27.0_15Nov2018_v1