

**INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA
IPP-A
GEODON[®], Suspensión
Texto Final de la IPP-A**

1. DENOMINACIÓN DISTINTIVA:

Geodon[®]

2. DENOMINACIÓN GENÉRICA:

Ziprasidona

3. FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN:

Suspensión

Cada 100 ml contienen:

Clorhidrato monohidratado de ziprasidona

Equivalente a 1g

de ziprasidona

Vehículo cbp 100 ml

4. INDICACIONES TERAPÉUTICAS

Esquizofrenia

La 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 el tratamiento continuo.

Manía Bipolar

La ziprasidona está indicada para el tratamiento de los episodios maníacos o mixtos asociados con el trastorno bipolar, con o sin características psicóticas y como adyuvante al litio o valproato para el tratamiento de mantenimiento del trastorno bipolar.

5. FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA

Propiedades farmacocinéticas.

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

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

La administración dos veces al día por lo general da lugar a alcanzar un estado constante al cabo de tres días. Las exposiciones sistémicas en estado constante se relacionan con la dosis.

En estado constante, la media de la vida media de eliminación terminal de ziprasidona es de alrededor de 6.6 horas después de su administración oral. La media de la depuración sistémica de ziprasidona administrada por vía intravenosa se ubica en 7.5 ml/min/kg y el volumen de distribución se sitúa

aproximadamente en 1.5 L/kg. Ziprasidona se une extensamente (>99%) a las proteínas plasmáticas y su unión parece ser independiente de la concentración.

Ziprasidona es extensamente metabolizado después de su administración oral, excretándose solamente una pequeña cantidad (<1%) en la orina o las heces (<4%) como fármaco sin modificación. Ziprasidona es depurado primordialmente a través de tres rutas metabólicas para producir cuatro metabolitos circulantes principales, sulfóxido de benzisotiazol piperazina (BITP), sulfona de BITP, sulfóxido de ziprasidona y S-metil-dihidroziprasidona. Aproximadamente el 20% de la dosis es excretada en la orina, eliminándose alrededor del 66% en las heces. Ziprasidona sin modificación representa alrededor del 44% del material total relacionado con el fármaco en el suero.

Los estudios *in vitro* indican que CYP3A4 constituye el principal citocromo P450 que cataliza el metabolismo oxidante de ziprasidona. S-metil-dihidroziprasidona es generado en dos pasos catalizados por aldehído oxidasa y tioril metiltransferasa.

Cuando se analizan *in vitro*, ziprasidona, S-metil-dihidroziprasidona y sulfóxido de ziprasidona, cuando se ha demostrado *in vitro*, comparten propiedades las cuales podrían pronosticar un efecto de prolongación de QTc. S-metil-dihidroziprasidona es eliminado principalmente a través de la excreción fecal y el metabolismo catalizado por CYP3A4. El sulfóxido es eliminado a través de excreción renal y por el metabolismo secundario catalizado por CYP3A4.

En un estudio fase I, el inhibidor de CYP3A4 ketoconazol (400 mg/día) incrementó <40% las concentraciones séricas de ziprasidona. La concentración sérica de S-metil-dihidroziprasidona, al T_{max} esperado de ziprasidona, se incrementó 55% durante el tratamiento con ketoconazol. No se observó prolongación adicional de QTc.

No se percibieron diferencias clínicamente significativas en la farmacocinética de ziprasidona en hombres o mujeres jóvenes o ancianos después de la administración oral del fármaco.

El escrutinio farmacocinético de los pacientes tratados por vía oral no ha revelado diferencias farmacocinéticas significativas entre fumadores y no fumadores.

No se han observado diferencias marcadas en la farmacocinética de ziprasidona oral en pacientes con insuficiencia moderada a severa de la función renal frente a sujetos con función renal normal. No se ha esclarecido si las concentraciones séricas de los metabolitos se incrementan en los mencionados pacientes.

En el deterioro leve a moderado de la función hepática (Child-Pugh A o B), las concentraciones séricas de ziprasidona tras su administración oral resultaron 30% más altas y la vida media terminal resultó alrededor de dos horas más prolongada que en los sujetos normales.

Propiedades farmacodinámicas.

Estudios de unión a receptores.

La ziprasidona tiene una elevada afinidad por los receptores de dopamina tipo 2 (D₂) y una afinidad sustancialmente mayor por los receptores de serotonina tipo 2_A (5HT_{2A}). Ziprasidona también interactúa con los receptores de serotonina 5HT_{2C}, 5HT_{1D} y 5HT_{1A}, y sus afinidades de unión con éstos son iguales o mayores que para los receptores D₂. Ziprasidona tiene una moderada afinidad con los acarreadores neuronales de serotonina y de norepinefrina. Ziprasidona muestra moderada afinidad por los receptores de histamina H₁ y alfa₁. El antagonismo de estos receptores se ha relacionado con somnolencia e hipotensión ortostática, respectivamente. La ziprasidona tiene afinidad insignificante por los receptores muscarínicos M₁. El antagonismo en dicho receptor se ha asociado con deterioro de la memoria.

Estudios funcionales de receptores

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

Ziprasidona también es un potente antagonista en los receptores 5HT_{2C} y 5HT_{1D}, un potente agonista en el receptor 5HT_{1A} e inhibe la recaptura neuronal de norepinefrina y serotonina

Estudios con TEP en humanos

Usando tomografía por emisión de positrones (TEP), a las 12 horas siguientes a la administración de una dosis oral de 40 mg de Ziprasidona el bloqueo de los receptores fue mayor de 80% para los receptores tipo 5HT_{2A} y superior al 50% para los receptores tipo D₂.

Información adicional de estudios clínicos

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

Resultados de un numeroso estudio sobre seguridad posterior a la comercialización del producto.

Se llevó a cabo un estudio aleatorio posterior a la autorización del producto de 18,239 pacientes con seguimiento observacional por un año con el propósito de determinar si el efecto de ziprasidona sobre el intervalo QTc se asocia con un incremento del riesgo de la mortalidad distinta del suicidio en los pacientes con esquizofrenia. Dicho estudio, el cual se efectuó en contextos naturalistas de la práctica clínica, no demostró ninguna diferencia en el índice de mortalidad distinta del suicidio entre los tratamientos de ziprasidona y olanzapina.

6. CONTRAINDICACIONES:

Ziprasidona está contraindicada en pacientes con:

- Hipersensibilidad conocida a ziprasidona o a los excipientes contenidos en su formulación.
- Antecedente de prolongación del intervalo QT, incluyendo el Síndrome del QT prolongado congénito;
- Infarto miocárdico reciente;
- Insuficiencia cardíaca descompensada;
- Arritmias cardíacas que requieran tratamiento con fármacos antiarrítmicos de las Clases IA y III. (Ver sección Precauciones generales)

7. PRECAUCIONES GENERALES:

Intervalo QT

Ziprasidona ocasiona la prolongación leve a moderada del intervalo QT.

En la base de datos de los estudios clínicos previos a la comercialización del producto, la incidencia de prolongación de QTc – por encima de 500 msec, fue de 3 de un total de 3,266 (0.1%) pacientes tratados con ziprasidona y en 1 de un total de 538 (0.2%) pacientes que recibieron placebo.

Algunos fármacos incluyendo los antiarrítmicos Clase IA y III que prolongan el intervalo QT más de 500 msec se han asociado con la rara presentación de *torsade de pointes*, una arritmia que amenaza la vida. (Ver Sección Contraindicaciones)

Raras veces se han recibido reportes posteriores a la comercialización de *torsade de pointes* en pacientes con otros múltiples factores de confusión que tomaron ziprasidona. No se ha establecido una relación con causal con ziprasidona.

Ziprasidona deberá utilizarse con cautela en pacientes con los siguientes factores de riesgo, los cuales pueden incrementar el riesgo de que se presente la mencionada arritmia:

- bradicardia;
- desequilibrio de los electrolitos;
- uso concomitante con otros fármacos que prolonguen QT.

En caso de que durante el tratamiento se observen o reporten síntomas cardíacos que sugieran arritmias, se deberá realizar el diagnóstico cardíaco apropiado. Si el intervalo QTc sea superior a 500 mseg, se recomienda suspender el tratamiento. (Ver Sección Contraindicaciones)

Síndrome neuroléptico maligno

Se ha reportado Síndrome neuroléptico maligno (SNM), un complejo potencialmente fatal, an asociación con fármacos antipsicóticos, incluyendo ziprasidona. En el caso de que un paciente desarrolle signos y síntomas que indiquen SNM, o presente fiebre alta inexplicable sin manifestaciones clínicas adicionales de SNM, será preciso suspender todos los fármacos antipsicóticos.

Discinesia tardía

Existe el potencial de que ziprasidona provoque discinesia tardía u otros síndromes extrapiramidales tardíos después del tratamiento prolongado con dicho agente. En caso de que se presenten signos y síntomas de discinesia tardía, será preciso considerar la reducción de la dosis o la suspensión de ziprasidona.

Convulsiones

Se recomienda proceder con cautela al tratar a pacientes con antecedentes de convulsiones.

Fármacos para el SNC /Alcohol

Teniendo en cuenta los efectos primarios de ziprasidona sobre el SNC, será preciso proceder con cautela cuando el fármaco se tome en combinación con otros agentes con acción central, incluyendo el alcohol y los fármacos que actúen sobre los sistemas dopaminérgico y serotoninérgico.

Incremento de la mortalidad en pacientes ancianos con psicosis relacionada con demencia

Se ha demostrado que los pacientes ancianos con psicosis relacionada con demencia corren un superior riesgo de muerte en comparación con placebo cuando son medicados con algunos fármacos antipsicóticos. Los datos de los estudios con ziprasidona en el tratamiento de pacientes ancianos con demencia son insuficientes para resolver si existe o no un incremento del riesgo de muerte con ziprasidona *versus* placebo en dicha población de pacientes. Ziprasidona no se encuentra autorizado para el tratamiento de pacientes ancianos con psicosis relacionada con demencia.

Priapismo:

Se han reportado casos de priapismo con el uso de antipsicóticos, incluyendo ziprasidona. Así como con otros fármacos psicotrópicos, esta reacción adversa, no aparenta ser dependiente a la dosis y no se correlaciona con la duración del tratamiento.

Hiperprolactinemia

Así como otros fármacos antagonistas receptores de dopamina D2, ziprasidona puede elevar los niveles de prolactina. Alteraciones como galactorrea, amenorrea, ginecomastia, e impotencia han sido reportadas con compuestos que elevan a la prolactina. La permanencia prolongada de la hiperprolactinemia cuando se asocia con hipogonadismo puede conducir a una densidad ósea menor.

Efectos sobre la capacidad para manejar vehículos de motor o utilizar maquinaria

Ziprasidona puede ocasionar somnolencia. Se le debe advertir a los pacientes, que tengan especial cuidado al operar maquinarias peligrosas, inclusive automóviles, hasta que tengan la certeza razonable de que la ziprasidona no les produzca este evento adverso.

8. RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA:

Embarazo

No se han llevado a cabo estudios en mujeres embarazadas. Por lo tanto, a las mujeres potencialmente fértiles que toman la ziprasidona, se les debe aconsejar el uso de algún método anticonceptivo adecuado. Los neonatos expuestos a antipsicóticos durante el tercer trimestre del embarazo, están en riesgo de síntomas extrapiramidales y/o abstinencia después del alumbramiento. Ha habido reportes de agitación, hipotonía, temblor, somnolencia, dificultades respiratorias y desorden alimenticio en estos neonatos. La ziprasidona deberá administrarse solo si el beneficio potencial para la madre es mayor al riesgo potencial para el feto. (Ver sección Precauciones en relación con efectos de carcinogénesis, mutagénesis y teratogénesis y sobre la fertilidad)

Lactancia

No se sabe si ziprasidona se excreta en la leche materna. Se debe aconsejar a las pacientes que eviten la lactancia si se encuentran bajo tratamiento con ziprasidona.

9. REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS:

Efectos Indeseables

Esquizofrenia

La siguiente tabla incluye los eventos adversos relacionados con el tratamiento con ziprasidona en pacientes con esquizofrenia que ocurrieron, con una frecuencia $\geq 1\%$ y mayor que la del placebo, en estudios clínicos de corto-plazo, controlados con placebo.

Tabla 1. Eventos adversos relacionados con el tratamiento que se presentaron a una frecuencia $\geq 1\%$ con ziprasidona en estudios a corto plazo y controlados con placebo en esquizofrenia

Clase de sistema orgánico	Reacciones adversas con frecuencia †
Trastornos psiquiátricos	<u>Común</u> : Agitación, insomnio
Trastornos del sistema nervioso	<u>Muy común</u> : Somnolencia <u>Común</u> : Acatisia, mareo, distonía, síndrome extrapiramidal, cefalea, hipertonía, temblor
Trastornos de los ojos	<u>Común</u> : Visión anormal
Trastornos gastrointestinales	<u>Común</u> : Constipación, boca seca, dispepsia, aumento de la salivación, náusea, vómito
Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración	<u>Común</u> : Astenia

† Las frecuencias se ubicaron en las siguientes categorías: *Muy común* $\geq 10\%$; *común* $\geq 1\%$ y $< 10\%$

La incidencia de convulsiones fue rara, ocurriendo en menos del 1% de los pacientes tratados con ziprasidona.

En estudios clínicos doble ciego, controlados con medicamento activo, la Escala de Trastornos del Movimiento, que es una medición compuesta de síntomas extrapiramidales, fue estadísticamente significativa ($p \leq 0.05$) y favorable para ziprasidona en comparación con haloperidol y risperidona. Se observaron cambios comparables en las escalas de Simpson Angus y en la de acatisia de Barnes en pacientes que recibieron ziprasidona y en los que tomaron placebo. Además, la frecuencia reportada de acatisia y el uso de medicamentos anticolinérgicos, fue mayor en los pacientes a los que se les administró haloperidol y risperidona comparativamente con aquellos con ziprasidona.

Se ha consignado una baja incidencia de aumento y pérdida de peso durante los estudios clínicos.

Solamente se detectaron incrementos transitorios de la prolactina durante la administración crónica de ziprasidona.

En un estudio clínico controlado con placebo y con duración de 52 semanas, el índice de suspensiones ocasionadas por eventos adversos resultó similar en los pacientes tratados con ziprasidona respecto de aquellos que recibieron placebo

Manía Bipolar

La siguiente tabla incluye los eventos adversos relacionados con el tratamiento, que ocurrieron con una frecuencia $\geq 5\%$ y mayor que la del placebo, en estudios clínicos de ziprasidona a corto-plazo, controlados con placebo, en manía bipolar.

Tabla 2. Eventos adversos relacionados con el tratamiento que se presentaron a una frecuencia $\geq 5\%$ con ziprasidona en los estudios a corto plazo controlados con placebo en manía bipolar

Clase de sistema orgánico	Reacciones adversos con frecuencia †
Trastornos del sistema nervioso	<u>Muy común</u> : Acatisia, mareo, síndrome extrapiramidal, cefalea, somnolencia <u>Común</u> : Disonía, hipertonía, temblor
Trastornos de los ojos	<u>Común</u> : Visión anormal
Trastornos gastrointestinales	<u>Muy común</u> : Náusea <u>Común</u> : Constipación
Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración	<u>Común</u> : Astenia

† Las frecuencias se ubicaron en las siguientes categorías: *Muy común* $\geq 10\%$; *común* $\geq 1\%$ y $< 10\%$

Las siguientes reacciones adversas se reportaron durante la experiencia post-comercialización:

Trastornos del Sistema Inmunológico: Reacción alérgica.

Trastornos Psiquiátricos: Insomnio, manía/hipomanía.

Trastornos del Sistema Nervioso: Parálisis facial, síndrome neuroléptico maligno, síndrome serotoninérgico (sólo o en combinación con medicamentos serotoninérgicos); discinesia tardía.

Trastornos Cardíacos: Taquicardia, *torsade de pointes* (Ver sección Precauciones generales)

Trastornos Vasculares: Hipotensión postural, síncope

Trastornos Gastrointestinales: Disfagia, edema de lengua

Trastornos de la Piel y del tejido Subcutáneo: Angioedema, exantema

Trastornos Renales y Urinarios: Enuresis, incontinencia urinaria

Trastornos del Sistema Reproductivo y las Mamas: Galactorrea, priapismo.

10. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO:

Fármacos Antiarrítmicos Clases IA y III. (Ver secciones Contraindicaciones y Precauciones generales)

Uso Concomitante con Otros Fármacos que Prolongan el Intervalo QT. (Ver sección Precauciones generales)

Fármacos que actúan en el SNC/Alcohol. (Ver sección Precauciones generales)

Efectos de la Ziprasidona sobre otros fármacos

Usando microsomas hepáticos humanos se demostró que la ziprasidona no tiene efectos inhibitorios sobre el CYP1A2, CYP2C9 o CYP2C19. La concentración de ziprasidona necesaria para inhibir el CYP2D6 y CYP3A4 *in vitro*, es por lo menos 1000 veces mayor que las concentraciones libres que pueden esperarse *in vivo*.

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

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

Litio: La administración concomitante de ziprasidona no tiene ningún efecto sobre la farmacocinética de litio

Unión a las proteínas: Ziprasidona se une extensamente a proteínas plasmáticas. La unión *in vitro* de ziprasidona a proteínas plasmáticas no se ve alterada por warfarina o propranolol, dos fármacos altamente unidos a proteínas, y ziprasidona tampoco alteró la unión de dichos fármacos en el plasma humano. En consecuencia, es poco probable que exista potencial de interacciones medicamentosas con ziprasidona por desplazamiento.

Efectos de otros medicamentos sobre ziprasidona

El ketoconazol (400 mg/día), un potente inhibidor de la CYP3A4, produjo un incremento de aproximadamente 35% en la exposición a la ziprasidona (ABC y C_{max}).

La carbamazepina, un inductor de la CYP3A4, en dosis de 200 mg dos veces al día, produjo una disminución del 36% en la exposición a la ziprasidona.

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

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

11. ALTERACIONES DE PRUEBAS DE LABORATORIO:

Pueden presentarse elevaciones transitorias de prolactina con la administración crónica de ziprasidona.

12. PRECAUCIONES EN RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS Y TERATOGENESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD:

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

13. DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN:

La suspensión de ziprasidona es para uso oral.

Uso en Adultos

Esquizofrenia y Manía Bipolar

La dosis inicial recomendada es de 40 mg dos veces al día, ingerida con alimentos (Ver sección **Farmacocinética y Farmacodinamia**). La dosis diaria se puede ajustar subsecuentemente, con base en el status clínico del paciente, hasta un máximo de 80 mg dos veces al día. Si está indicada, la dosis máxima recomendada pudiese ser administrada desde el Día 3 del tratamiento.

Tratamiento de mantenimiento (como adyuvante de litio o valproato)

Continuar con el tratamiento a la misma dosis con la cual se estabilizó inicialmente el paciente, dentro del rango de 40 mg - 80 mg dos veces al día con alimentos. Los pacientes deberán ser revalorados de manera periódica a fin de determinar la necesidad de tratamiento de mantenimiento.

Uso de ziprasidona en suspensión

Medir la dosis tan minuciosamente como sea posible utilizando la jeringa oral proporcionada. La suspensión de ziprasidona se presenta en frascos de HDPE de 60 ml (600 mg ziprasidona) ó 240 ml (2400 mg ziprasidona) con cierres de polipropileno a prueba de niños con recubrimiento de polietileno. Con cada frasco se proporciona una jeringa oral y un adaptador para el frasco. La jeringa oral de 2 ml para el frasco de 60 ml está calibrada en incrementos de 0.25 ml (2.5 mg); la jeringa oral de 8 ml para el frasco de 240 ml está calibrada en incrementos de 1.0 ml (10 mg). Los pacientes solamente deberán usar la jeringa oral y el adaptador proporcionados con el paquete.

Uso en niños

No se han establecido la seguridad ni la eficacia en menores de 18 años de edad.

Uso en la edad avanzada

Generalmente, no es necesario efectuar ajustes de la dosis en pacientes ancianos (mayores de 65 años).

Uso en pacientes con Insuficiencia renal

No es necesario efectuar ajustes de la dosis en pacientes con disminución de la función renal.

Uso en pacientes con Insuficiencia hepática

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

Uso en pacientes fumadores

No es necesario efectuar ajustes de la dosis en pacientes fumadores.

14. MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL

La experiencia de sobredosificación con ziprasidona es limitada. La ingestión más grande confirmada en una sola toma, es de 12,800 mg. En este caso, se reportaron síntomas extrapiramidales y un intervalo QT_c de 446 mseg (sin secuelas cardíacas). En general, los síntomas reportados más comúnmente en los casos de sobredosis, son síntomas extrapiramidales, somnolencia, temblor y ansiedad.

No existe un antídoto específico para ziprasidona. En los casos de sobredosis aguda, deberá establecerse y mantenerse una vía aérea y garantizarse la ventilación y oxigenación adecuadas. Habrá que considerar el lavado gástrico (después de la intubación, si el paciente se encuentra inconsciente) y la administración de carbón activado, junto con un laxante. La posibilidad de embotamiento, convulsiones o reacción distónica de la cabeza y el cuello después de una sobredosis puede dar lugar al riesgo de aspiración con emesis inducida. El monitoreo cardíaco deberá comenzar inmediatamente e incluir el monitoreo electrocardiográfico continuo a fin de detectar posibles arritmias. Tomando en

consideración la alta unión a proteínas de ziprasidona, es poco probable que la hemodiálisis resulte benéfica en el tratamiento de la sobredosis. El monitoreo y la supervisión médica estrecha deberán continuar hasta que el paciente se recupere.

15. PRESENTACIÓN:

Caja con frasco con 60 ml o 240 ml, jeringa, vaso o cuchara dosificadora para administración oral.

16. RECOMENDACIONES PARA EL ALMACENAMIENTO:

Consérvese el frasco bien tapado a temperatura ambiente a no más de 30°C.
Una vez abierta, el contenido de la botella deberá usarse antes de dos meses

17. LEYENDAS DE PROTECCIÓN:

No se deje al alcance de los niños.
No se use durante el embarazo y la lactancia.
Su venta requiere receta médica.
Literatura exclusiva para médico.
Léase instructivo anexo.

18. NOMBRE Y DOMICILIO DEL LABORATORIO:

Pfizer, S.A. de C.V.
Km 63 Carretera México-Toluca,
Zona Industrial C.P 50140
Toluca, México.

19. NUMERO DE REGISTRO DEL MEDICAMENTO:

Reg. No.	Clave IPP
295M2005 SSA	

PARA CONTROL INTERNO DE PFIZER

(Esta información NO aparecerá en la versión publicada de la IPP)

Elaboró: QFB. Diana Albarrán A.
Fecha: 11Enero2012
Revisó: Dr. Alejandro Nenclares / QFB. Lilia Verónica Hernández
Aprobó: Dr. Alejandro Nenclares /
Documento Base: CDS December 13, 2011
Fecha de Aprobación:
Motivo de cambio: Por actualización de CDS

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR REDUCIDA
IPP-R
GEODON[®], Suspensión
Texto Final de la IPP-R

1. DENOMINACIÓN DISTINTIVA:

Geodon[®]

2. DENOMINACIÓN GENÉRICA:

Ziprasidona

3. FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN:

Suspensión

Cada 100 ml contienen:

Clorhidrato monohidratado de ziprasidona

Equivalente a 1g

de ziprasidona

Vehículo cbp 100 ml

4. INDICACIONES TERAPÉUTICAS

Esquizofrenia

La 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 el tratamiento continuo.

Manía Bipolar

La ziprasidona está indicada para el tratamiento de los episodios maníacos o mixtos asociados con el trastorno bipolar, con o sin características psicóticas y como adyuvante al litio o valproato para el tratamiento de mantenimiento del trastorno bipolar.

5. CONTRAINDICACIONES:

Ziprasidona está contraindicada en pacientes con:

- Hipersensibilidad conocida a ziprasidona o a los excipientes contenidos en su formulación.
- Antecedente de prolongación del intervalo QT, incluyendo el Síndrome del QT prolongado congénito;
- Infarto miocárdico reciente;
- Insuficiencia cardíaca descompensada;
- Arritmias cardíacas que requieran tratamiento con fármacos antiarrítmicos de las Clases IA y III.
(Ver sección Precauciones generales)

6. PRECAUCIONES GENERALES:

Intervalo QT

Ziprasidona ocasiona la prolongación leve a moderada del intervalo QT.

En la base de datos de los estudios clínicos previos a la comercialización del producto, la incidencia de prolongación de QTc – por encima de 500 mseg, fue de 3 de un total de 3,266 (0.1%) pacientes tratados con ziprasidona y en 1 de un total de 538 (0.2%) pacientes que recibieron placebo.

Algunos fármacos incluyendo los antiarrítmicos Clase IA y III que prolongan el intervalo QT más de 500 mseg se han asociado con la rara presentación de *torsade de pointes*, una arritmia que amenaza la vida. (Ver Sección Contraindicaciones)

Raras veces se han recibido reportes posteriores a la comercialización de *torsade de pointes* en pacientes con otros múltiples factores de confusión que tomaron ziprasidona. No se ha establecido una relación con causal con ziprasidona.

Ziprasidona deberá utilizarse con cautela en pacientes con los siguientes factores de riesgo, los cuales pueden incrementar el riesgo de que se presente la mencionada arritmia:

- bradicardia;
- desequilibrio de los electrolitos;
- uso concomitante con otros fármacos que prolonguen QT.

En caso de que durante el tratamiento se observen o reporten síntomas cardiacos que sugieran arritmias, se deberá realizar el diagnóstico cardiaco apropiado. Si el intervalo QTc sea superior a 500 mseg, se recomienda suspender el tratamiento. (Ver Sección Contraindicaciones)

Síndrome neuroléptico maligno

Se ha reportado Síndrome neuroléptico maligno (SNM), un complejo potencialmente fatal, an asociación con fármacos antipsicóticos, incluyendo ziprasidona. En el caso de que un paciente desarrolle signos y síntomas que indiquen SNM, o presente fiebre alta inexplicable sin manifestaciones clínicas adicionales de SNM, será preciso suspender todos los fármacos antipsicóticos.

Discinesia tardía

Existe el potencial de que ziprasidona provoque discinesia tardía u otros síndromes extrapiramidales tardíos después del tratamiento prolongado con dicho agente. En caso de que se presenten signos y síntomas de discinesia tardía, será preciso considerar la reducción de la dosis o la suspensión de ziprasidona.

Convulsiones

Se recomienda proceder con cautela al tratar a pacientes con antecedentes de convulsiones.

Fármacos para el SNC /Alcohol

Teniendo en cuenta los efectos primarios de ziprasidona sobre el SNC, será preciso proceder con cautela cuando el fármaco se tome en combinación con otros agentes con acción central, incluyendo el alcohol y los fármacos que actúen sobre los sistemas dopaminérgico y serotoninérgico.

Incremento de la mortalidad en pacientes ancianos con psicosis relacionada con demencia

Se ha demostrado que los pacientes ancianos con psicosis relacionada con demencia corren un superior riesgo de muerte en comparación con placebo cuando son medicados con algunos fármacos antipsicóticos. Los datos de los estudios con ziprasidona en el tratamiento de pacientes ancianos con demencia son insuficientes para resolver si existe o no un incremento del riesgo de muerte con ziprasidona *versus* placebo en dicha población de pacientes. Ziprasidona no se encuentra autorizado para el tratamiento de pacientes ancianos con psicosis relacionada con demencia.

Priapismo:

Se han reportado casos de priapismo con el uso de antipsicóticos, incluyendo ziprasidona. Así como con otros fármacos psicotrópicos, esta reacción adversa, no aparenta ser dependiente a la dosis y no se correlaciona con la duración del tratamiento.

Hiperprolactinemia

Así como otros fármacos antagonistas receptores de dopamina D2, ziprasidona puede elevar los niveles de prolactina. Alteraciones como galactorrea, amenorrea, ginecomastia, e impotencia han sido

reportadas con compuestos que elevan a la prolactina. La permanencia prolongada de la hiperprolactinemia cuando se asocia con hipogonadismo, puede conducir a una densidad ósea menor.

Efectos sobre la capacidad para manejar vehículos de motor o utilizar maquinaria

Ziprasidona puede ocasionar somnolencia. Se le debe advertir a los pacientes, que tengan especial cuidado al operar maquinarias peligrosas, inclusive automóviles, hasta que tengan la certeza razonable de que la ziprasidona no les produzca este evento adverso.

7. RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA:

Embarazo

No se han llevado a cabo estudios en mujeres embarazadas. Por lo tanto, a las mujeres potencialmente fértiles que toman la ziprasidona, se les debe aconsejar el uso de algún método anticonceptivo adecuado. Los neonatos expuestos a antipsicóticos durante el tercer trimestre del embarazo, están en riesgo de síntomas extrapiramidales y/o abstinencia después del alumbramiento. Ha habido reportes de agitación, hipotonía, temblor, somnolencia, dificultades respiratorias y desorden alimenticio en estos neonatos. La ziprasidona deberá administrarse solo si el beneficio potencial para la madre es mayor al riesgo potencial para el feto. (Ver sección Precauciones en relación con efectos de carcinogénesis, mutagénesis y teratogénesis y sobre la fertilidad)

Lactancia

No se sabe si ziprasidona se excreta en la leche materna. Se debe aconsejar a las pacientes que eviten la lactancia si se encuentran bajo tratamiento con ziprasidona.

8. REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS:

Efectos Indeseables

Esquizofrenia

La siguiente tabla incluye los eventos adversos relacionados con el tratamiento con ziprasidona en pacientes con esquizofrenia que ocurrieron, con una frecuencia $\geq 1\%$ y mayor que la del placebo, en estudios clínicos de corto-plazo, controlados con placebo.

Tabla 3. Eventos adversos relacionados con el tratamiento que se presentaron a una frecuencia $\geq 1\%$ con ziprasidona en estudios a corto plazo y controlados con placebo en esquizofrenia

Clase de sistema orgánico	Reacciones adversas con frecuencia †
Trastornos psiquiátricos	<u>Común</u> : Agitación, insomnio
Trastornos del sistema nervioso	<u>Muy común</u> : Somnolencia <u>Común</u> : Acatisia, mareo, distonía, síndrome extrapiramidal, cefalea, hipertonía, temblor
Trastornos de los ojos	<u>Común</u> : Visión anormal
Trastornos gastrointestinales	<u>Común</u> : Constipación, boca seca, dispepsia, aumento de la salivación, náusea, vómito
Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración	<u>Común</u> : Astenia

† Las frecuencias se ubicaron en las siguientes categorías: *Muy común* $\geq 10\%$; *común* $\geq 1\%$ y $< 10\%$

La incidencia de convulsiones fue rara, ocurriendo en menos del 1% de los pacientes tratados con ziprasidona.

En estudios clínicos doble ciego, controlados con medicamento activo, la Escala de Trastornos del Movimiento, que es una medición compuesta de síntomas extrapiramidales, fue estadísticamente significativa ($p \leq 0.05$) y favorable para ziprasidona en comparación con haloperidol y risperidona. Se

observaron cambios comparables en las escalas de Simpson Angus y en la de acatisia de Barnes en pacientes que recibieron ziprasidona y en los que tomaron placebo. Además, la frecuencia reportada de acatisia y el uso de medicamentos anticolinérgicos, fue mayor en los pacientes a los que se les administró haloperidol y risperidona comparativamente con aquellos con ziprasidona.

Se ha consignado una baja incidencia de aumento y pérdida de peso durante los estudios clínicos.

Solamente se detectaron incrementos transitorios de la prolactina durante la administración crónica de ziprasidona.

En un estudio clínico controlado con placebo y con duración de 52 semanas, el índice de suspensiones ocasionadas por eventos adversos resultó similar en los pacientes tratados con ziprasidona respecto de aquellos que recibieron placebo

Manía Bipolar

La siguiente tabla incluye los eventos adversos relacionados con el tratamiento, que ocurrieron con una frecuencia $\geq 5\%$ y mayor que la del placebo, en estudios clínicos de ziprasidona a corto-plazo, controlados con placebo, en manía bipolar.

Tabla 4. Eventos adversos relacionados con el tratamiento que se presentaron a una frecuencia $\geq 5\%$ con ziprasidona en los estudios a corto plazo controlados con placebo en manía bipolar

Clase de sistema orgánico	Reacciones adversos con frecuencia †
Trastornos del sistema nervioso	<u>Muy común</u> : Acatisia, mareo, síndrome extrapiramidal, cefalea, somnolencia <u>Común</u> : Distonía, hipertonía, temblor
Trastornos de los ojos	<u>Común</u> : Visión anormal
Trastornos gastrointestinales	<u>Muy común</u> : Náusea <u>Común</u> : Constipación
Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración	<u>Común</u> : Astenia

† Las frecuencias se ubicaron en las siguientes categorías: *Muy común* $\geq 10\%$; *común* $\geq 1\%$ y $< 10\%$

Las siguientes reacciones adversas se reportaron durante la experiencia post-comercialización:

Trastornos del Sistema Inmunológico: Reacción alérgica.

Trastornos Psiquiátricos: Insomnio, manía/hipomanía.

Trastornos del Sistema Nervioso: Parálisis facial, síndrome neuroléptico maligno, síndrome serotoninérgico (sólo o en combinación con medicamentos serotoninérgicos); discinesia tardía.

Trastornos Cardíacos: Taquicardia, *torsade de pointes* (Ver sección Precauciones generales)

Trastornos Vasculares: Hipotensión postural, síncope

Trastornos Gastrointestinales: Disfagia, edema de lengua

Trastornos de la Piel y del tejido Subcutáneo: Angioedema, exantema

Trastornos Renales y Urinarios: Enuresis, incontinencia urinaria

Trastornos del Sistema Reproductivo y las Mamas: Galactorrea, priapismo.

9. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO:

Fármacos Antiarrítmicos Clases IA y III. (Ver secciones Contraindicaciones y Precauciones generales)

Uso Concomitante con Otros Fármacos que Prolongan el Intervalo QT. (Ver sección Precauciones generales)

Fármacos que actúan en el SNC/Alcohol. (Ver sección Precauciones generales)

Efectos de la Ziprasidona sobre otros fármacos

Usando microsomas hepáticos humanos se demostró que la ziprasidona no tiene efectos inhibitorios sobre el CYP1A2, CYP2C9 o CYP2C19. La concentración de ziprasidona necesaria para inhibir el CYP2D6 y CYP3A4 *in vitro*, es por lo menos 1000 veces mayor que las concentraciones libres que pueden esperarse *in vivo*.

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

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

Litio: La administración concomitante de ziprasidona no tiene ningún efecto sobre la farmacocinética de litio

Unión a las proteínas: Ziprasidona se une extensamente a proteínas plasmáticas. La unión *in vitro* de ziprasidona a proteínas plasmáticas no se ve alterada por warfarina o propranolol, dos fármacos altamente unidos a proteínas, y ziprasidona tampoco alteró la unión de dichos fármacos en el plasma humano. En consecuencia, es poco probable que exista potencial de interacciones medicamentosas con ziprasidona por desplazamiento.

Efectos de otros medicamentos sobre ziprasidona

El ketoconazol (400 mg/día), un potente inhibidor de la CYP3A4, produjo un incremento de aproximadamente 35% en la exposición a la ziprasidona (ABC y C_{max}).

La carbamazepina, un inductor de la CYP3A4, en dosis de 200 mg dos veces al día, produjo una disminución del 36% en la exposición a la ziprasidona.

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

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

10. PRECAUCIONES EN RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS Y TERATOGENESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD:

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

funcional de las crías, cuando las concentraciones plasmáticas maternas extrapoladas eran similares a las concentraciones máximas observadas en humanos recibiendo dosis terapéuticas.

11. DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN:

La suspensión de ziprasidona es para uso oral.

Uso en Adultos

Esquizofrenia y Manía Bipolar

La dosis inicial recomendada es de 40 mg dos veces al día, ingerida con alimentos (Ver sección **Farmacocinética y Farmacodinamia**). La dosis diaria se puede ajustar subsecuentemente, con base en el status clínico del paciente, hasta un máximo de 80 mg dos veces al día. Si está indicada, la dosis máxima recomendada pudiese ser administrada desde el Día 3 del tratamiento.

Tratamiento de mantenimiento (como adyuvante de litio o valproato)

Continuar con el tratamiento a la misma dosis con la cual se estabilizó inicialmente el paciente, dentro del rango de 40 mg - 80 mg dos veces al día con alimentos. Los pacientes deberán ser revalorados de manera periódica a fin de determinar la necesidad de tratamiento de mantenimiento.

Uso de ziprasidona en suspensión

Medir la dosis tan minuciosamente como sea posible utilizando la jeringa oral proporcionada. La suspensión de ziprasidona se presenta en frascos de HDPE de 60 ml (600 mg ziprasidona) ó 240 ml (2400 mg ziprasidona) con cierres de polipropileno a prueba de niños con recubrimiento de polietileno. Con cada frasco se proporciona una jeringa oral y un adaptador para el frasco. La jeringa oral de 2 ml para el frasco de 60 ml está calibrada en incrementos de 0.25 ml (2.5 mg); la jeringa oral de 8 ml para el frasco de 240 ml está calibrada en incrementos de 1.0 ml (10 mg). Los pacientes solamente deberán usar la jeringa oral y el adaptador proporcionados con el paquete.

Uso en niños

No se han establecido la seguridad ni la eficacia en menores de 18 años de edad.

Uso en la edad avanzada

Generalmente, no es necesario efectuar ajustes de la dosis en pacientes ancianos (mayores de 65 años).

Uso en pacientes con Insuficiencia renal

No es necesario efectuar ajustes de la dosis en pacientes con disminución de la función renal.

Uso en pacientes con Insuficiencia hepática

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

Uso en pacientes fumadores

No es necesario efectuar ajustes de la dosis en pacientes fumadores.

12. MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL

La experiencia de sobredosificación con ziprasidona es limitada. La ingestión más grande confirmada en una sola toma, es de 12,800 mg. En este caso, se reportaron síntomas extrapiramidales y un intervalo QT_c de 446 mseg (sin secuelas cardíacas). En general, los síntomas reportados más comúnmente en los casos de sobredosis, son síntomas extrapiramidales, somnolencia, temblor y ansiedad.

No existe un antídoto específico para ziprasidona. En los casos de sobredosis aguda, deberá establecerse y mantenerse una vía aérea y garantizarse la ventilación y oxigenación adecuadas. Habrá que considerar el lavado gástrico (después de la intubación, si el paciente se encuentra inconsciente) y la administración de carbón activado, junto con un laxante. La posibilidad de embotamiento, convulsiones o reacción distónica de la cabeza y el cuello después de una sobredosis puede dar lugar al riesgo de aspiración con emesis inducida. El monitoreo cardiaco deberá comenzar inmediatamente e incluir el monitoreo electrocardiográfico continuo a fin de detectar posibles arritmias. Tomando en consideración la alta unión a proteínas de ziprasidona, es poco probable que la hemodiálisis resulte benéfica en el tratamiento de la sobredosis. El monitoreo y la supervisión médica estrecha deberán continuar hasta que el paciente se recupere.

13. PRESENTACIÓN:

Caja con frasco con 60 ml o 240 ml, jeringa, vaso o cuchara dosificadora para administración oral.

14. LEYENDAS DE PROTECCIÓN:

No se deje al alcance de los niños.
No se use durante el embarazo y la lactancia.
Su venta requiere receta médica.
Literatura exclusiva para médico.
Léase instructivo anexo.

15. NOMBRE Y DOMICILIO DEL LABORATORIO:

Pfizer, S.A. de C.V.
Km 63 Carretera México-Toluca,
Zona Industrial C.P 50140
Toluca, México.

16. NUMERO DE REGISTRO DEL MEDICAMENTO:

Reg. No.	Clave IPP
295M2005 SSA	

PARA CONTROL INTERNO DE PFIZER

(Esta información NO aparecerá en la versión publicada de la IPP)

Elaboró:	QFB. Diana Albarrán A.
Fecha:	11Enero2012
Revisó:	Dr. Alejandro Nenclares / QFB. Lilia Verónica Hernández
Aprobó:	Dr. Alejandro Nenclares /16Enero12
Documento Base:	CDS December 13, 2011
Fecha de Aprobación:	
Motivo de cambio:	Por actualización de CDS