

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Zeldox 20 mg cápsulas

Zeldox 40 mg cápsulas

Zeldox 60 mg cápsulas

Zeldox 80 mg cápsulas

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada cápsula contém cloridrato mono-hidratado de ziprasidona equivalente a 20 mg, 40 mg, 60 mg ou 80 mg de ziprasidona.

Excipiente(s) com efeito conhecido:

Cada cápsula de 20 mg contém 66,1 mg de lactose mono-hidratada.

Cada cápsula de 40 mg contém 87,83 mg de lactose mono-hidratada.

Cada cápsula de 60 mg contém 131,74 mg de lactose mono-hidratada.

Cada cápsula de 80 mg contém 175,65 mg de lactose mono-hidratada.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Cápsula

20 mg – cápsulas azuis/brancas nº 4, marcadas com “Pfizer” e ZDX 20

40 mg – cápsulas azuis nº 4, marcadas com “Pfizer” e ZDX 40

60 mg – cápsulas brancas nº 3, marcadas com “Pfizer” e ZDX 60

80 mg – cápsulas azuis/brancas nº 2, marcadas com “Pfizer” e ZDX 80

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

A ziprasidona está indicada no tratamento da esquizofrenia em adultos.

A ziprasidona está indicada no tratamento de episódios de mania ou mistos, na perturbação bipolar, de severidade moderada, em adultos e crianças e adolescentes com 10-17 anos de idade (a prevenção de episódios de perturbação bipolar não foi estabelecida - ver secção 5.1).

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

Adultos

A dose recomendada, no tratamento agudo da esquizofrenia e dos episódios de mania da perturbação bipolar, é de 40 mg, duas vezes ao dia, administrada com alimentos. A dose diária pode ser posteriormente ajustada, com base no quadro clínico individual, até um máximo de 80 mg duas vezes ao dia. Se indicado, a dose máxima recomendada pode ser atingida ao 3º dia de tratamento.

É particularmente importante não exceder a dose máxima, uma vez que o perfil de segurança acima de 160 mg/dia não foi confirmado e a ziprasidona está associada ao prolongamento do intervalo QT relacionado com a dose (ver secções 4.3 e 4.4).

Na terapêutica de manutenção dos doentes com esquizofrenia, a ziprasidona deve ser administrada na dose efetiva mais baixa; em muitos casos, uma dose de 20 mg, duas vezes ao dia, poderá ser suficiente.

Idosos

Não está indicada, por rotina, uma dose inicial mais baixa, mas deverá ser considerada para os doentes com idade igual ou superior a 65 anos, caso existam fatores clínicos que o aconselhem.

Doentes com compromisso renal

Não é necessário qualquer ajuste de dose nos doentes com compromisso da função renal (ver secção 5.2).

Doentes com compromisso hepático

Nos doentes com insuficiência hepática devem ser consideradas doses mais baixas (ver secções 4.4 e 5.2).

População pediátrica

Mania Bipolar

A dose recomendada, no tratamento agudo da mania bipolar, em doentes pediátricos (10 a 17 anos de idade) é uma dose única de 20 mg no dia 1, com alimentos. A ziprasidona deve ser posteriormente administrada com alimentos, dividida em duas doses diárias, e deve ser titulada durante 1-2 semanas para o intervalo alvo de 120-160 mg/dia para doentes com peso ≥ 45 kg, ou para o intervalo alvo de 60-80 mg/dia para doentes com peso < 45 kg. O doseamento posterior deve ser ajustado com base no estado clínico do indivíduo dentro do intervalo 80-160 mg/dia para doentes com peso ≥ 45 kg, ou 40-80 mg/dia para doentes com peso < 45 kg. O doseamento assimétrico, com doses matinais 20 mg ou 40 mg inferiores às doses da noite, foi permitido no ensaio clínico (ver secções 4.4, 5.1 e 5.2).

É particularmente importante não exceder a dose máxima baseada no peso, uma vez que o perfil de segurança acima da dose máxima (160 mg/dia para crianças ≥ 45 kg e 80 mg/dia para crianças < 45 kg) não foi confirmado e a ziprasidona está associada ao prolongamento do intervalo QT relacionado com a dose (ver secções 4.3 e 4.4).

Esquizofrenia

A segurança e eficácia da ziprasidona em doentes pediátricos com esquizofrenia não foram estabelecidas (ver secções 4.4 e 5.1).

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1. Prolongamento conhecido do intervalo QT. Síndrome do intervalo QT longo congénito. Enfarte agudo do miocárdio recente. Insuficiência cardíaca descompensada. Arritmias tratadas com medicamentos antiarrítmicos das classes IA e III.

Terapêutica concomitante com medicamentos que prolongam o intervalo QT, tais como antiarrítmicos de Classe IA e III, trióxido de arsénio, halofantrina, acetato de levometadil, mesoridazina, tioridazina, pimozida, esparfloxacina, gatifloxacina, moxifloxacina, mesilato de dolasetron, mefloquina, sertindol ou cisaprida (ver secções 4.4 e 4.5).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Deve ser efetuada uma história clínica, incluindo os antecedentes familiares e exame físico, de forma a identificar doentes para os quais o tratamento com ziprasidona não é recomendado (ver secção 4.3).

Intervalo QT

A ziprasidona causa um prolongamento ligeiro a moderado, relacionado com a dose, do intervalo QT (ver secções 4.8 e 5.1).

A ziprasidona não deve ser administrada em associação com outros medicamentos que se sabe prolongarem o intervalo QT (ver secções 4.3 e 4.5). Aconselha-se precaução em doentes com bradicardia significativa. Alterações eletrolíticas, como a hipocaliemia e a hipomagnesemia, aumentam o risco de ocorrência de arritmias malignas e devem ser corrigidas antes do início do tratamento com ziprasidona. Em caso de tratamento de doentes com doença cardíaca estável, deve ser considerada a realização de ECG antes do início do tratamento.

Se ocorrerem sintomas cardíacos, tais como palpitações, vertigens, síncope ou convulsões, deve ser considerada a possibilidade de arritmia cardíaca maligna e efetuar-se uma avaliação cardíaca, incluindo realização de ECG. Se o intervalo QTc for >500 ms, recomenda-se que o tratamento seja interrompido (ver secção 4.3).

Foram relatados, no período pós-comercialização, casos raros de torsades de pointes em doentes com múltiplos fatores de risco de confundimento a tomar ziprasidona.

População pediátrica

A segurança e a eficácia da ziprasidona no tratamento da esquizofrenia em crianças e adolescentes não foram estabelecidas (ver secção 5.1).

Síndrome Maligna dos Neurolépticos (SMN)

A SNM, uma situação rara mas potencialmente fatal, foi relatada em associação com medicamentos antipsicóticos, incluindo a ziprasidona. O tratamento da SNM deve incluir a descontinuação imediata de todos os medicamentos antipsicóticos.

Reações adversas cutâneas graves

Foram notificadas reações medicamentosas com eosinofilia e sintomas sistémicos (DRESS) associadas à exposição à ziprasidona. DRESS consiste numa combinação de três ou mais dos seguintes sintomas: reação cutânea (tal como erupção cutânea ou dermatite exfoliativa), eosinofilia, febre, linfadenopatia e uma ou mais complicações sistémicas, como hepatite, nefrite, pneumonite, miocardite e pericardite.

Foram também notificadas outras reações adversas cutâneas graves, como síndrome de Stevens-Johnson, associadas a exposição à ziprasidona.

As reações adversas cutâneas graves são, por vezes, fatais. O tratamento com ziprasidona deve ser descontinuado caso ocorram reações adversas cutâneas graves.

Discinesia tardia

Após tratamento prolongado, existe a possibilidade da ziprasidona poder causar discinesia tardia e outras síndromes extrapiramidais tardias. Sabe-se que os doentes com perturbação bipolar são particularmente vulneráveis a esta categoria de sintomas. Esta é mais frequente com o aumento da duração do tratamento e da idade. Se surgirem sinais e sintomas de discinesia tardia, deve ser considerada a redução da dose ou a descontinuação do tratamento com ziprasidona.

Quedas

A ziprasidona pode causar sonolência, tonturas, hipotensão postural, perturbações da marcha, o que pode resultar em quedas. Deve ter-se precaução ao tratar doentes com risco mais elevado e deve ser ponderada uma dose inicial mais baixa (por ex., doentes idosos ou debilitados) (ver secção 4.2).

Convulsões

Recomenda-se precaução no tratamento de doentes com história de convulsões.

Compromisso hepático

Não existe experiência de utilização em doentes com insuficiência hepática grave e, por isso, a ziprasidona deverá ser utilizada com precaução neste grupo de doentes (ver secções 4.2 e 5.2).

Medicamentos que contêm lactose

Uma vez que as cápsulas contêm o excipiente lactose (ver secção 6.1), os doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência de lactase de Lapp ou que apresentem malabsorção de glucose-galactose não devem tomar este medicamento.

Aumento do risco de acidentes cerebrovasculares na população com demência

Foi observado, em ensaios clínicos aleatorizados e controlados por placebo, em doentes com demência, um aumento de cerca de 3 vezes no risco de acontecimentos adversos cerebrovasculares, com alguns antipsicóticos atípicos. O mecanismo para este aumento do risco não é conhecido. Um aumento de risco não pode ser excluído para outros antipsicóticos ou outras populações de doentes. Zeldox deverá ser utilizado com precaução em doentes com fatores de risco para AVC.

Aumento da mortalidade em pessoas idosas com demência

Dados obtidos em dois grandes estudos observacionais demonstraram que pessoas idosas com demência que são tratadas com antipsicóticos têm um pequeno aumento do risco de morte e/ou, potencialmente, acontecimentos adversos cerebrovasculares comparado com os que não são tratados. Existem dados insuficientes para poder dar uma estimativa concreta sobre a magnitude precisa do risco e a causa do risco aumentado é desconhecida.

Zeldox não está registado para o tratamento de distúrbios do comportamento relacionados com demência.

Tromboembolismo venoso

Foram notificados casos de tromboembolismo venoso (TEV) com medicamentos antipsicóticos. Uma vez que os doentes tratados com antipsicóticos apresentam, frequentemente, fatores de risco para o TEV, quaisquer fatores de risco possíveis para o TEV devem ser identificados antes e durante o tratamento com a ziprasidona e devem ser adotadas medidas preventivas adequadas.

Priapismo

Foram notificados casos de priapismo com a utilização de antipsicóticos, incluindo a ziprasidona. Esta reação adversa, tal como com outros medicamentos psicotrópicos, não pareceu ser dependente da dose e não apresentou correlação com a duração do tratamento.

Hiperprolactinemia

Tal como com outros fármacos que antagonizam os recetores D2 da dopamina, a ziprasidona pode aumentar os níveis de prolactina. Foram notificadas perturbações tais como galactorreia, amenorreia, ginecomastia e impotência com compostos que aumentam a prolactina. A hiperprolactinemia de longa duração, quando associada a hipogonadismo, pode levar à diminuição da densidade óssea.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Não foram desenvolvidos estudos farmacocinéticos e farmacodinâmicos entre a ziprasidona e outros fármacos que prolongam o intervalo QT. Não pode ser excluído um efeito aditivo da ziprasidona com estes fármacos, pelo que, a ziprasidona não deverá ser administrada concomitantemente com medicamentos que prolongam o intervalo QT, tais como, antiarrítmicos de classe IA e III, trióxido de arsénio, halofantrina, acetato de levometadil, mesoridazina, tioridazina, pimozida, esparfloxacina, gatifloxacina, moxifloxacina, mesilato de dolasetron, mefloquina, sertindol ou cisaprida (ver secção 4.3).

Não foram efetuados estudos de interação da ziprasidona com outros medicamentos em crianças.

Medicamentos que atuam no SNC/Álcool

Dado os efeitos primários da ziprasidona, é necessária precaução aquando da sua utilização concomitante com outros medicamentos de ação central e com o álcool.

Efeito da ziprasidona noutros medicamentos

Um estudo in vivo com o dextrometorfano, para concentrações plasmáticas 50% inferiores às obtidas após a administração de 40 mg de ziprasidona, duas vezes por dia, não mostrou uma inibição acentuada da CYP2D6. Dados in vitro indicaram que a ziprasidona pode ser um inibidor moderado da CYP2D6 e da CYP3A4. Contudo, não é provável que a ziprasidona afete a farmacocinética de medicamentos metabolizados por estas formas isomórficas do citocromo P450 de um modo clinicamente relevante.

Contracetivos orais – A administração de ziprasidona não alterou significativamente a farmacocinética de estrogénios (etinilestradiol, um substrato da CYP3A4) ou de componentes da progesterona.

Lítio – A coadministração de ziprasidona não alterou a farmacocinética do lítio.

Uma vez que a ziprasidona e o lítio estão associados a alterações da condução cardíaca, a sua combinação pode representar um risco de interação farmacodinâmica, incluindo arritmias. No entanto, em ensaios clínicos controlados, a combinação de ziprasidona e lítio não demonstrou um aumento do risco clínico, em comparação com lítio isoladamente.

Os dados referentes à utilização concomitante com o estabilizador de humor carbamazepina são limitados.

A interação farmacocinética da ziprasidona com o valproato é improvável devido à falta de vias metabólicas comuns para os dois fármacos. Num estudo em doentes, a coadministração de ziprasidona e valproato mostrou que as concentrações médias de valproato estavam dentro do intervalo terapêutico comparativamente ao valproato administrado com placebo.

Efeitos de outros medicamentos sobre a ziprasidona

O cetoconazol (400 mg/dia), um inibidor da CYP3A4, que também inibe a p-gp, aumentou as concentrações séricas da ziprasidona em menos de 40%. As concentrações séricas da S-metil-dihidroziprasidona e da ziprasidona sulfóxido, no T_{max} esperado para a ziprasidona, aumentaram 55% e 8%, respetivamente. Não foi observado qualquer prolongamento adicional do intervalo QTc. Não é provável que as alterações na farmacocinética resultantes da coadministração de inibidores potentes da CYP3A4 tenham importância clínica, conseqüentemente não é necessário um ajuste de dose. Os dados in vitro e em animais sugerem que a ziprasidona pode ser um substrato da glicoproteína-P (p-gp). A relevância in vivo para o ser humano permanece desconhecida. Uma vez que a ziprasidona é um substrato da CYP3A4, e que a indução da CYP3A4 e da p-gp estão relacionadas, a coadministração com indutores da CYP3A4 e p-gp tais como a carbamazepina, rifampicina e hipericão (Erva de S. João) pode causar diminuição das concentrações de ziprasidona.

A administração de carbamazepina, 200 mg duas vezes por dia, durante 21 dias, teve como resultado uma diminuição em, aproximadamente, 35% na exposição à ziprasidona.

Antiácidos – doses múltiplas de antiácidos contendo alumínio e magnésio, ou cimetidina, não exerceram efeitos clinicamente significativos na farmacocinética da ziprasidona quando administrada com alimentos.

Medicamentos serotoninérgicos

Em casos isolados, têm existido relatos de síndrome da serotonina temporlamente associada à utilização terapêutica de ziprasidona em combinação com outros medicamentos serotoninérgicos como os ISRSs (ver secção 4.8). Os sintomas da síndrome de serotonina podem incluir confusão, agitação, febre, suores, ataxia, hiperreflexia, mioclonia e diarreia.

Ligação às proteínas

A ziprasidona liga-se extensivamente às proteínas plasmáticas. A ligação da ziprasidona às proteínas plasmáticas in vitro, não foi alterada pela varfarina ou propranolol, dois fármacos de alta ligação às proteínas plasmáticas, nem a ziprasidona alterou a ligação destes fármacos no plasma humano. Assim, o potencial de interação de fármacos com a ziprasidona devido ao deslocamento é improvável.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Estudos de toxicidade reprodutiva mostraram efeitos indesejáveis no processo reprodutivo em doses associadas a toxicidade materna e/ou sudação. Não houve evidência de teratogenicidade (ver secção 5.3).

Gravidez

Não foram efetuados estudos em mulheres grávidas. Dado que a experiência no ser humano é limitada, não se recomenda a administração de ziprasidona durante a gravidez, a não ser que o benefício esperado compense o risco potencial para o feto.

Informação da classe dos antipsicóticos

Os recém-nascidos expostos a antipsicóticos (incluindo a ziprasidona) durante o terceiro trimestre de gravidez estão em risco de ocorrência de reações adversas após o parto, incluindo sintomas extrapiramidais e/ou de abstinência, que podem variar em intensidade e duração. Foram notificados casos de agitação, hipertonia, hipotonia, tremor, sonolência, dificuldade respiratória ou perturbações da alimentação. Consequentemente, os recém-nascidos devem ser monitorizados cuidadosamente. Zeldox não deve ser utilizado durante a gravidez a menos que seja claramente necessário. Se for necessário descontinuar o tratamento durante a gravidez, não deve ser feito abruptamente.

Amamentação

Não existem estudos adequados e bem controlados em mulheres a amamentar. Um único caso notificado confirmou que a ziprasidona era detetável no leite materno. As doentes devem ser aconselhadas a não amamentar se estiverem a receber ziprasidona. Se o tratamento for necessário, deverá interromper-se o aleitamento.

Fertilidade

Não existem estudos bem controlados e adequados em mulheres e homens expostos à ziprasidona.

Contraceção - As mulheres com potencial para engravidar a receber ziprasidona devem ser aconselhadas a utilizar um método contraceptivo apropriado.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

A ziprasidona pode causar sonolência e influenciar a capacidade de conduzir e utilizar máquinas. Os doentes que possam vir a conduzir ou utilizar máquinas devem ser devidamente advertidos.

4.8 Efeitos indesejáveis

A ziprasidona oral foi administrada a aproximadamente 6500 indivíduos adultos em ensaios clínicos (ver secção 5.1). As reações adversas medicamentosas mais frequentes, nos ensaios clínicos efetuados na esquizofrenia, foram insónia, sonolência, cefaleia e agitação. Nos ensaios clínicos efetuados nos episódios de mania da perturbação bipolar, as reações adversas medicamentosas mais frequentes foram sedação, cefaleia e sonolência.

A tabela abaixo contém reações adversas medicamentosas, baseadas em ensaios controlados na esquizofrenia e nos episódios de mania da perturbação bipolar

Todas as reações adversas medicamentosas são apresentadas de acordo com a classe e frequência: *muito frequentes* ($\geq 1/10$); *frequentes* ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); *pouco frequentes* ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); *raros* ($\geq 1/10000$ a $< 1/1000$); *muito raros* ($< 1/10000$); *desconhecido* (não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis).

As reações adversas descritas abaixo também podem estar associadas à patologia subjacente e/ou à medicação concomitante.

Classes de sistemas de órgãos	Muito frequentes (≥1/10)	Frequentes (≥1/100, <1/10)	Pouco frequentes (≥1/1.000, <1/100)	Raros (≥1/10.000, <1/1.000)	Desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis)
Doenças do sistema imunitário			Hipersensibilidade	Reação anafilática	
Infeções e infestações		Rinite			
Doenças do sangue e do sistema linfático				Linfopenia, contagem aumentada de eosinófilos	
Doenças endócrinas			Hiperprolactinemia		
Doenças do metabolismo e da nutrição			Aumento do apetite	Hipocalcemia	
Perturbações do foro psiquiátrico	Insónia	Mania, agitação, ansiedade, instabilidade psicomotora	Ataques de pânico, pesadelos, nervosismo, sintomas depressivos, diminuição da libido	Hipomania, bradifrenia, anorgasmia, aplanamento do afeto	
Doenças do sistema nervoso	Sonolência, cefaleias	Distonia, perturbação extrapiramidal, parkinsonismo, discinesia tardia, discinesia, hipertonia, acatisia, tremor, tonturas, sedação	Síncope, convulsão de grande mal, ataxia, acinesia, síndrome das pernas inquietas, perturbação da marcha, babar-se, parestesia, hipoestesia, disartria, perturbações da atenção, hipersónia, letargia	Síndrome maligna dos neurolépticos, síndrome da serotonina, paralisia facial, paresia	
Afeções oculares		Visão turva, insuficiência visual	Crise oculógira, fotofobia, xerofalmia	Ambliopia, prurido ocular	
Afeções do ouvido e do labirinto			Vertigens, acufenos, otalgia		
Cardiopatias		Taquicardia	Palpitações	Torsade de pointes	
Vasculopatias		Hipertensão	Crise hipertensiva, hipotensão ortostática,	Hipertensão sistólica, hipertensão	Embolismo venoso

Classes de sistemas de órgãos	Muito frequentes (≥1/10)	Frequentes (≥1/100, <1/10)	Pouco frequentes (≥1/1.000, <1/100)	Raros (≥1/10.000, <1/1.000)	Desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis)
			hipotensão	diastólica, labilidade da pressão arterial	
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino			Sensação de aperto na garganta, dispnéia, dor orofaríngea	Laringoespasmó, soluços	
Doenças gastrointestinais		Vômitos, diarreia, náuseas, obstipação, sialorreia, xerostomia, dispepsia	Disfagia, gastrite, refluxo gastroesofágico, desconforto abdominal, anomalia da língua, flatulência	Fezes moles	
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos		Erupção cutânea	Urticária, erupção cutânea máculo-papular, acne, alopecia	Reação medicamentosa com eosinofilia e sintomas sistêmicos (DRESS), psoríase, angioedema, dermatite alérgica, edema da face, eritema, erupção cutânea papular, irritação cutânea	
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos		Rigidez muscular	Torcicolo, câibras, dores nas extremidades, desconforto musculoesquelético, rigidez articular	Trismo	
Doenças renais e urinárias			Incontinência urinária, disúria	Retenção urinária, enurese	
Situações na gravidez, no puerpério e perinatais				Síndrome de abstinência neonatal	
Doenças dos órgãos genitais e da mama		Disfunção sexual masculina	Galactorreia, ginecomastia, amenorreia	Priapismo, aumento da ereção, disfunção erétil	

Classes de sistemas de órgãos	Muito frequentes (≥1/10)	Frequentes (≥1/100, <1/10)	Pouco frequentes (≥1/1.000, <1/100)	Raros (≥1/10.000, <1/1.000)	Desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis)
Perturbações gerais e alterações no local de administração		Pirexia, dor, astenia, fadiga	Desconforto torácico, sede	Sensação de calor	
Exames complementares de diagnóstico		Diminuição do peso, aumento do peso	Prolongamento do intervalo QT no eletrocardiograma, anomalia no teste da função hepática	Aumento da lactato desidrogenase plasmática	

Em ensaios clínicos de curta e longa duração com ziprasidona na esquizofrenia e nos episódios de mania da perturbação bipolar, a incidência de convulsões tonicoclónicas e hipotensão foi pouco frequente, tendo ocorrido em menos de 1% dos doentes tratados com ziprasidona.

A ziprasidona provoca um prolongamento dose dependente, ligeiro a moderado, do intervalo QT (ver secção 5.1). Nos ensaios clínicos na esquizofrenia, observou-se um aumento de 30 a 60 ms em 12,3% (976/7941) dos traçados ECG de doentes medicados com ziprasidona, e em 7,5% (73/975) dos traçados ECG de doentes medicados com placebo. Foi observado um prolongamento >60 ms em 1,6% (128/7941) e 1,2% (12/975) dos traçados de doentes medicados com ziprasidona e placebo, respetivamente. A incidência do prolongamento do intervalo QTc acima de 500 ms foi de 3 num total de 3266 (0,1%) doentes medicados com ziprasidona e de 1 num total de 538 (0,2%) doentes medicados com placebo. Foram observados resultados semelhantes nos ensaios clínicos nos episódios de mania da perturbação bipolar.

No tratamento de manutenção de longa duração em ensaios clínicos na esquizofrenia, os níveis de prolactina dos doentes medicados com ziprasidona encontram-se, por vezes, aumentados, embora, na maioria dos doentes, tenham retomado os valores normais sem a interrupção do tratamento. Além disso, as manifestações clínicas potenciais (por exemplo, ginecomastia e aumento das mamas) foram raras.

População Pediátrica e Adolescente com Mania Bipolar e Adolescentes com Esquizofrenia
Num ensaio controlado com placebo, efetuado na perturbação bipolar (idades entre os 10 e 17 anos), as reações adversas mais frequentes (notificadas com uma frequência >10%) foram sedação, sonolência, cefaleia, fadiga, náusea e tonturas. Num ensaio controlado com placebo, efetuado na esquizofrenia (idades entre os 13 e 17 anos), as reações adversas mais frequentes (notificadas com uma frequência >10%) foram sonolência e perturbação extrapiramidal. A frequência, tipo e gravidade das reações adversas nestes indivíduos foram, de um modo geral, similares às ocorridas nos adultos com perturbação bipolar ou esquizofrenia tratados com ziprasidona.

A ziprasidona foi associada a um prolongamento ligeiro a moderado do intervalo QT, relacionado com a dose, nos ensaios clínicos pediátricos efetuados na perturbação bipolar e na esquizofrenia similar ao observado na população adulta. As crises tónicas clónicas e hipotensão não foram notificadas nos ensaios clínicos controlados por placebo pediátricos bipolares.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas diretamente ao INFARMED, I.P.:

Sítio da internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram>
(preferencialmente)

ou através dos seguintes contactos:

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 73 73

Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)

E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

4.9 Sobredosagem

A experiência com a sobredosagem de ziprasidona é limitada. A maior ingestão única confirmada de ziprasidona é de 12800 mg. Neste caso, foram reportados sintomas extrapiramidais e um intervalo QTc de 446 milisegundos (sem sequelas cardíacas). No geral, os sintomas mais frequentemente relatados após sobredosagem são sintomas extrapiramidais, sonolência, tremores e ansiedade.

A possibilidade de obnubilação, convulsões ou reações distónicas da cabeça e pescoço que se seguem à sobredosagem podem causar risco de aspiração através da indução do vômito. Deve ser iniciada imediatamente a monitorização da função cardiovascular, que deve incluir a monitorização eletrocardiográfica contínua para deteção de possíveis arritmias. Não existe um antídoto específico para a ziprasidona.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo Farmacoterapêutico: 2.9.2 Sistema Nervoso Central.Psicofármacos. Antipsicóticos.
Código ATC: NO5A E04.

A ziprasidona possui uma elevada afinidade para os recetores dopaminérgicos tipo 2 (D2) e uma afinidade substancialmente superior para os recetores da serotonina tipo 2A (5HT2A). Através da utilização da tomografia de emissão de positrões (TEP) verificou-se que o bloqueio dos recetores, 12 horas após uma dose única de 40 mg, foi superior a 80% para os recetores da serotonina tipo 2A e superior a 50% para os recetores da dopamina tipo D2. A ziprasidona também interage com os recetores da serotonina 5HT2C, 5HT1D e 5HT1A, relativamente aos quais a sua afinidade é igual ou maior do que para os recetores D2. A ziprasidona tem uma afinidade moderada para os transportadores neuronais da serotonina e da noradrenalina. A ziprasidona apresenta uma afinidade moderada para os recetores alfa-(1) e para os H(1) da histamina. A ziprasidona demonstrou ter uma afinidade desprezível para os recetores muscarínicos M(1).

A ziprasidona mostrou ser simultaneamente um antagonista dos recetores da serotonina tipo 2A (5HT2A) e dos recetores dopaminérgicos tipo 2 (D2). É proposto que a atividade terapêutica seja

mediada, em parte, através desta combinação de atividades antagonistas. A ziprasidona é também um potente antagonista dos recetores 5HT_{2C} e 5HT_{1D}, um potente agonista dos recetores 5HT_{1A} e um inibidor da recaptação neuronal da noradrenalina e da serotonina.

Informação adicional sobre ensaios clínicos

Esquizofrenia

Num ensaio clínico de 52 semanas, a ziprasidona foi eficaz na manutenção da melhoria clínica durante a terapêutica continuada em doentes que mostraram resposta ao tratamento inicial: não houve evidência clara da existência de uma relação dose-resposta entre os grupos medicados com ziprasidona. Neste estudo, que incluiu doentes com ambos os sintomas, positivos e negativos, a eficácia da ziprasidona foi demonstrada em ambos os sintomas, positivos e negativos.

A incidência de aumento de peso corporal, descrito como acontecimento adverso em ensaios clínicos de curta duração (4-6 semanas), na esquizofrenia, foi baixa e idêntica nos doentes medicados com ziprasidona e com placebo (ambos 0,4%). Num ensaio clínico controlado com placebo, com duração de um ano, foi observada uma redução média de peso de 1-3 kg nos doentes medicados com ziprasidona em comparação com uma redução média de 3 kg nos doentes medicados com placebo.

Num estudo comparativo na esquizofrenia, em dupla ocultação, foram determinados parâmetros metabólicos, incluindo peso corporal e valores de insulina em jejum, colesterol total e triglicéridos e índice de resistência à insulina (IR). Nos doentes medicados com ziprasidona não foram observadas alterações significativas comparativamente às condições basais em nenhum destes parâmetros metabólicos.

Resultados de um estudo de segurança pós-comercialização de grande dimensão

Foi efetuado um estudo aleatorizado, pós-comercialização, que incluiu 18.239 doentes com esquizofrenia em seguimento observacional de 1 ano, para determinar se o efeito da ziprasidona no intervalo QTc está associado a um aumento do risco de mortalidade não relacionada com suicídio. Este estudo, que decorreu de acordo com a prática clínica real, não evidenciou diferença na taxa global de mortalidade não relacionada com suicídio, entre os tratamentos com ziprasidona e olanzapina (endpoint primário). O estudo também não mostrou diferenças nos endpoints secundários de mortalidade por todas as causas, mortalidade por suicídio, mortalidade por morte súbita, contudo, foi observada uma incidência numérica superior, não significativa, da mortalidade cardiovascular no grupo tratado com ziprasidona. Foi também observada no grupo da ziprasidona uma incidência estatística significativamente maior de hospitalização por todas as causas devida, sobretudo, à diferença no número de hospitalizações psiquiátricas.

Episódios de mania na perturbação bipolar

A eficácia da ziprasidona em adultos com mania foi estabelecida em dois estudos de 3 semanas, controlados por placebo, em dupla ocultação, que compararam a ziprasidona com placebo, e em um estudo com duração de 12 semanas, em dupla ocultação, que comparou a ziprasidona com haloperidol e placebo. Estes estudos incluíram, aproximadamente, 850 doentes com critérios de diagnóstico DSM-IV para perturbação bipolar I, com um episódio agudo de mania ou misto, acompanhado ou não de características psicóticas. Nestes estudos, a frequência da presença de características psicóticas na baseline foi de 49,7%, 34,7% ou 34,9%. A eficácia foi avaliada pela escala Mania Rating Scale (MRS). Nestes estudos, a escala Clinical Global Impression-Severity (CGI-S) foi usada quer como variável de eficácia coprimária quer como secundária principal. O tratamento com ziprasidona (40-80 mg duas vezes ao dia, dose média diária de 120 mg) resultou numa melhoria estatisticamente significativa nas pontuações de ambas as escalas, MRS e CGI-S,

na última visita (3 semanas), comparativamente ao placebo. No estudo com duração de 12 semanas, o tratamento com haloperidol (dose média diária de 16 mg) resultou em reduções significativamente superiores na escala MRS comparativamente à ziprasidona (dose média diária de 121 mg). A ziprasidona demonstrou eficácia comparável ao haloperidol em termos da proporção de doentes que mantiveram a resposta ao tratamento da semana 3 à semana 12.

A eficácia da ziprasidona no tratamento da perturbação bipolar I em doentes pediátricos (10 a 17 anos de idade) foi avaliada num ensaio clínico controlado por placebo com duração de 4 semanas (n=237) em doentes internados e de ambulatório com critérios de diagnóstico DSM-IV para episódios de mania ou mistos de perturbação bipolar I, acompanhados ou não de características psicóticas e uma pontuação Y-MRS ≥ 17 na baseline. Este ensaio clínico em dupla ocultação, controlado por placebo, comparou a ziprasidona oral em dose flexível 80-160 mg/dia (40-80 mg BID) dividida em duas doses para doentes com peso ≥ 45 kg; 40-80 mg/dia (20-40 mg BID) para doentes com peso < 45 kg com placebo. A ziprasidona foi administrada numa dose única de 20 mg no primeiro dia e posteriormente titulada durante 1-2 semanas, em duas doses diárias, para um intervalo alvo de 120-160 mg/dia para doentes com peso ≥ 45 kg, ou 60-80 mg/dia para doentes com peso < 45 kg. O doseamento assimétrico, com doses da manhã 20 mg ou 40 mg inferiores às doses da noite, foi permitido. A ziprasidona foi superior ao placebo na alteração da baseline até à semana 4 na pontuação total Y-MRS. Neste ensaio clínico, as doses diárias médias administradas foram 119 mg e 69 mg nos doentes com peso ≥ 45 kg e < 45 kg, respetivamente.

Estudos pediátricos

Mania bipolar

A segurança da ziprasidona foi avaliada em 237 doentes pediátricos (10 a 17 anos de idade) que participaram em ensaios clínicos com doses múltiplas na mania bipolar; um total de 31 doentes pediátricos com perturbação bipolar I foram tratados com ziprasidona oral durante, pelo menos, 180 dias.

Num ensaio clínico de 4 semanas com doentes pediátricos (10-17 anos) com mania bipolar, não ocorreram diferenças na alteração média a partir da baseline na massa corporal, glucose em jejum, colesterol total, colesterol LDL ou níveis de triglicéridos, entre os doentes em tratamento com ziprasidona e placebo.

Não existem estudos clínicos de longa duração, em dupla ocultação, que tenham investigado a eficácia e tolerabilidade da ziprasidona em crianças e adolescentes.

Não existem estudos clínicos de longa duração que tenham investigado a eficácia da ziprasidona na prevenção da recorrência de sintomas maníacos/depressivos.

Esquizofrenia

O programa pediátrico de esquizofrenia foi um ensaio controlado por placebo, de curta duração, com 6 semanas de duração (A1281134) seguido de um estudo de extensão aberto com 26 semanas de duração (A1281135) que foi concebido para fornecer informações sobre a eficácia, a segurança e a tolerabilidade de ziprasidona oral (40-80 mg BID às refeições) durante a sua administração de longa duração em participantes adolescentes com idade entre os 13 e os 17 anos (inclusive) com esquizofrenia. O estudo pediátrico de Zeldox na esquizofrenia foi terminado pela Pfizer devido a falta de eficácia (ver secção 4.2).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

Após a administração por via oral de doses múltiplas de ziprasidona, com alimentos, as concentrações séricas máximas ocorrem, geralmente, 6 a 8 horas após a toma. A biodisponibilidade absoluta de uma dose de 20 mg administrada com alimentos é de 60%. Estudos farmacocinéticos demonstraram que a biodisponibilidade da ziprasidona aumenta cerca de 100% na presença de alimentos. Consequentemente, recomenda-se que a ziprasidona seja administrada com alimentos.

Distribuição

O volume da distribuição é de aproximadamente 1,1 l/kg. A ziprasidona liga-se em mais de 99% às proteínas plasmáticas.

Biotransformação e eliminação

O tempo de semivida médio da ziprasidona, após administração por via oral, é de 6,6 horas. O estado estacionário é atingido em 1-3 dias. A depuração média da ziprasidona, administrada por via intravenosa, é de 5ml/min/kg. Aproximadamente 20% da dose é excretada na urina, sendo aproximadamente 66% eliminada nas fezes.

A ziprasidona demonstrou cinética linear no intervalo terapêutico de 40 a 80 mg duas vezes dia em indivíduos que ingeriram alimentos.

A ziprasidona é extensamente metabolizada após administração oral, sendo apenas uma pequena quantidade excretada como ziprasidona inalterada na urina (<1%) ou fezes (<4%). A ziprasidona é depurada primariamente por três vias metabólicas, originando quatro metabolitos circulantes principais, sulfóxido de benzisotiazole piperazina (BIPT), BIPT sulfona, ziprasidona sulfóxido e S-metil-dihidroziprasidona. A ziprasidona na forma inalterada representa cerca de 44% da concentração sérica total de substâncias relacionadas.

A ziprasidona é primariamente metabolizada através de duas vias: redução e metilação, que originam S-metil-dihidroziprasidona, que representa, aproximadamente, dois terços do metabolismo, e metabolismo oxidativo, que representa o restante terço. Estudos *in vitro* com frações subcelulares do fígado humano indicam que a S-metil-dihidroziprasidona é originada em dois passos. Estes estudos indicam que o primeiro passo é mediado primariamente pela redução química pela glutatona, assim como pela redução enzimática pela aldeído oxidase. O segundo passo é a metilação mediada pela tiol metiltransferase. Estudos *in vitro* indicam que a CYP3A4 é o principal citocromo P450 que cataliza o metabolismo oxidativo da ziprasidona com uma potencial contribuição menor da CYP1A2.

A ziprasidona, a S-metil-dihidroziprasidona e a ziprasidona sulfóxido, quando testados *in vitro*, partilham propriedades que podem fazer prever um prolongamento do intervalo QTc. A S-metil-dihidroziprasidona é principalmente eliminada nas fezes por excreção biliar, com uma contribuição menor do metabolismo catalisado pela CYP3A4. A ziprasidona sulfóxido é eliminada por excreção renal e por metabolismo secundário catalisado pela CYP3A4.

Populações especiais

A avaliação farmacocinética de doentes não revelou qualquer diferença farmacocinética significativa entre fumadores e não fumadores.

Não foi observada qualquer diferença significativa na farmacocinética da ziprasidona relacionada com a idade ou sexo. A farmacocinética da ziprasidona em doentes pediátricos com 10 a 17 anos

de idade foi semelhante à observada nos adultos após correção das diferenças para a massa corporal.

De acordo com o facto da depuração renal contribuir muito pouco para a depuração total, não se verificou um aumento progressivo da exposição de ziprasidona quando administrada a indivíduos com graus variáveis da função renal. Após administração oral de 20 mg BID, durante sete dias, a exposição em indivíduos com insuficiência renal ligeira (depuração da creatinina 30-60 ml/min), moderada (depuração da creatinina 10-29 ml/min) e grave (diálise necessária) foi de 146%, 87% e 75% respetivamente, quando comparados com indivíduos saudáveis (depuração da creatinina >70 ml/min).

Desconhece-se se as concentrações séricas dos metabolitos estão aumentadas nestes doentes.

Na insuficiência hepática ligeira a moderada (Child Pugh A ou B) causada por cirrose, as concentrações séricas após administração por via oral foram 30% superiores e o tempo de semivida foi prolongado em cerca de 2 horas comparativamente aos doentes com função hepática normal. O efeito da insuficiência hepática nas concentrações séricas dos metabolitos é desconhecido.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados de segurança pré-clínica não revelaram perigo particular para o ser humano, com base em estudos convencionais de segurança farmacológica, genotoxicidade e potencial carcinogénico. Em estudos de reprodução realizados em ratos e coelhos, a ziprasidona não revelou evidência de teratogenicidade. Foram observados efeitos indesejáveis sobre a fertilidade e diminuição do peso das crias em doses causadoras de toxicidade materna, tais como diminuição no ganho de peso. Foi registado um aumento de mortalidade perinatal e atraso no desenvolvimento funcional das crias para concentrações plasmáticas maternas extrapoladas das concentrações máximas no ser humano tratado com doses terapêuticas.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Conteúdo:

Lactose mono-hidratada
Amido de milho pré-gelificado
Estearato de magnésio

Cápsula:

Gelatina
Dióxido de titânio (E171)
Laurilsulfato de sódio (dodecilsulfato de sódio)
Indigotina (E132, apenas nas cápsulas de 20 mg, 40 mg e 80 mg).

Tinta de impressão:

Shellac
Álcool etílico anidro
Álcool isopropílico
Álcool n-butílico
Propilenoglicol

Água purificada
Hidróxido de amónio
Hidróxido de potássio
Óxido de ferro negro (E172)

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

4 anos

6.4 Precauções especiais de conservação

Não conservar acima de 30°C.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Blister

As cápsulas de ziprasidona apresentam-se em blister de alumínio PVC/PVA com revestimento em folha de alumínio, em embalagens contendo 14, 20, 30, 50, 56, 60 ou 100 cápsulas.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Não existem requisitos especiais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Laboratórios Pfizer, Lda.
Lagoas Park, Edifício 10
2740-271 Porto Salvo
Portugal

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

- Nº de registo 3876182: 14 cápsulas, 20 mg, blister de Alu/PVC/PVA
- Nº de registo 3876281: 20 cápsulas, 20 mg, blister de Alu/PVC/PVA
- Nº de registo 3876380: 30 cápsulas , 20 mg, blister de Alu/PVC/PVA
- Nº de registo 3876489: 50 cápsulas , 20 mg, blister de Alu/PVC/PVA
- Nº de registo 3876588: 56 cápsulas , 20 mg, blister de Alu/PVC/PVA
- Nº de registo 3876687: 60 cápsulas, 20 mg, blister de Alu/PVC/PVA
- Nº de registo 3876786: 100 cápsulas, 20 mg, blister de Alu/PVC/PVA

- Nº de registo 3876984: 14 cápsulas, 40 mg, blister de Alu/PVC/PVA
- Nº de registo 3877081: 20 cápsulas, 40 mg, blister de Alu/PVC/PVA
- Nº de registo 3877180: 30 cápsulas , 40 mg, blister de Alu/PVC/PVA

- Nº de registo 3877289: 50 cápsulas , 40 mg, blister de Alu/PVC/PVA
- Nº de registo 3877388: 56 cápsulas, 40 mg, blister de Alu/PVC/PVA
- Nº de registo 3877487: 60 cápsulas, 40 mg, blister de Alu/PVC/PVA
- Nº de registo 3877586: 100 cápsulas, 40 mg, blister de Alu/PVC/PVA

- Nº de registo 3877784: 14 cápsulas, 60 mg, blister de Alu/PVC/PVA
- Nº de registo 3877883: 20 cápsulas , 60 mg, blister de Alu/PVC/PVA
- Nº de registo 3877982: 30 cápsulas , 60 mg, blister de Alu/PVC/PVA
- Nº de registo 3878089: 50 cápsulas, 60 mg, blister de Alu/PVC/PVA
- Nº de registo 3878188: 56 cápsulas , 60 mg, blister de Alu/PVC/PVA
- Nº de registo 3878287: 60 cápsulas , 60 mg, blister de Alu/PVC/PVA
- Nº de registo 3878386: 100 cápsulas , 60 mg, blister de Alu/PVC/PVA

- Nº de registo 3878584: 14 cápsulas, 80 mg, blister de Alu/PVC/PVA
- Nº de registo 3878683: 20 cápsulas, 80 mg, blister de Alu/PVC/PVA
- Nº de registo 3878782: 30 cápsulas, 80 mg, blister de Alu/PVC/PVA
- Nº de registo 3878881: 50 cápsulas, 80 mg, blister de Alu/PVC/PVA
- Nº de registo 3878980: 56 cápsulas, 80 mg, blister de Alu/PVC/PVA
- Nº de registo 3879087: 60 cápsulas, 80 mg, blister de Alu/PVC/PVA
- Nº de registo 3879186: 100 cápsulas, 80 mg, blister de Alu/PVC/PVA

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO/ RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 19 de fevereiro de 2002

Data da última renovação: 30 de março de 2012

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

01/2020