



## DOCUMENTO LOCAL DE PRODUCTO

Título del Documento del Producto: Ziprasidona cápsulas  
Fecha de CDS que reemplaza: 16 de Noviembre de 2015  
Fecha Efectiva: 12 de Mayo de 2018  
CDS versión: 16.0

### 1. NOMBRES DEL MEDICAMENTO.

GEODON®.

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA.

Cápsulas conteniendo clorhidrato de ziprasidona monohidratado, equivalente a 40 u 80 mg de ziprasidona.

### 3. FORMAS FARMACÉUTICAS.

La ziprasidona está disponible como cápsulas de administración oral.

### 4. DETALLES CLÍNICOS.

#### 4.1 Indicaciones Terapéuticas.

Tratamiento de la esquizofrenia y manía bipolar.

##### Esquizofrenia.

La ziprasidona está indicada para el manejo de la esquizofrenia 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.

#### 4.2 Posología y Método de Administración.

Las cápsulas de ziprasidona son para uso oral.

##### **Uso en Adultos.**

##### Esquizofrenia y Manía Bipolar.

La dosis inicial recomendada es de 40 mg dos veces al día, ingerida con alimentos (véase la Sección 5.2 **Propiedades Farmacocinéticas**). La dosis diaria se puede ajustar subsiguientemente, 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.

LLD\_Col\_CDSv16.0\_12Mayo2018\_v1

**Uso en Niños.**

No se han establecido la seguridad y la eficacia en niños menores de 18 años.

**Uso en la Edad Avanzada.**

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

**Uso en la Insuficiencia Renal.**

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

**Uso en la 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. (Véase la Sección 5.2.)

**Uso en Fumadores.**

No se requieren ajustes de dosificación en los pacientes que fuman.

**4.3 Contraindicaciones.**

Hipersensibilidad conocida al principio activo o alguno de sus componentes. Pacientes con antecedentes conocidos de prolongación del intervalo QT, incluyendo el Síndrome del QT prolongado congénito, infarto al miocardio reciente, insuficiencia cardiaca descompensada; arritmias cardíacas que requieran tratamiento con fármacos antiarrítmicos de las Clases IA y III. (Véase la Sección 4.4.). Uso concomitante con otros medicamentos conocidos por prolongar el intervalo QT.

**4.4 Advertencias Especiales y Precauciones para el Uso**

El consumo de este medicamento puede exacerbar una diabetes preexistente o producir trastornos metabólicos como hiperglucemia o hiperglicemia.

Aunque no son muchos los casos reportados de impotencia sexual, de llegar a presentar algún síntoma, infórmelo a su médico tratante.

Su venta debe ser bajo fórmula médica y que debe usarse bajo estricta vigilancia médica.

**Intervalo QT**

La ziprasidona causa una prolongación leve a moderada del intervalo QT.

En las bases de datos de los estudios clínicos previos a la comercialización de la formulación oral, la incidencia de prolongación del intervalo QTc por encima de 500 msec, fue de 3 en un total de 3.266 pacientes (0,1%) tratados con ziprasidona y de 1 en un total de 538 pacientes (0,2%) que recibieron placebo.

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

Raras veces se han producido reportes post-comercialización de torsade de pointes, en LLD\_Col\_CDSv16.0\_12Mayo2018\_v1

pacientes con múltiples factores de confusión tomando ziprasidona. No se ha establecido una relación causativa con la ziprasidona.

La ziprasidona se debe usar con precaución en pacientes con los siguientes factores de riesgo:

- Bradicardia,
- Desequilibrio electrolítico.
- Uso concomitante con medicamentos que prolonguen el intervalo QT.

Alteraciones electrolíticas como la hipopotasemia y la hipomagnesemia aumentan el riesgo de arritmias malignas y deben ser corregidas antes de iniciar el tratamiento con ziprasidona. Si se trata a pacientes con enfermedad cardíaca estable, se debe considerar hacer una revisión electrocardiográfica antes de iniciar el tratamiento. Uso concomitante con otros medicamentos que prolongan el intervalo QT está contraindicado

Si se observan o se reportan síntomas cardíacos sugestivos de arritmias durante el tratamiento, se debe efectuar una evaluación diagnóstica cardíaca apropiada. Si el intervalo QTc es mayor de 500 msec, se recomienda suspender el tratamiento (véase la Sección 4.3.)

#### Tromboembolismo venoso

Se han informado casos de tromboembolismo venoso (TEV) con fármacos antipsicóticos. Debido a que los pacientes tratados con antipsicóticos a menudo presentan factores de riesgo adquiridos de TEV, deben identificarse todos los posibles factores de riesgo de TEV antes y durante el tratamiento con ziprasidona y tomarse medidas preventivas.

#### Hipotensión Ortostática

La ziprasidona puede inducir hipotensión ortostática asociada con mareos, taquicardia y, en algunos pacientes, síncope, especialmente durante el período de dosis inicial, probablemente reflejando sus propiedades antagonistas alfa 1-adrenérgicas. Se informó síncope en el 0,6% de los pacientes tratados con ziprasidona. Ziprasidona debe utilizarse con especial precaución en pacientes con enfermedad cardiovascular conocida, enfermedad cerebrovascular o afección que predisponga a los pacientes a la hipotensión.

#### Síndrome Neuroleptico Maligno (SNM)

El Síndrome Neuroleptico Maligno (SNM), un complejo potencialmente fatal, ha sido reportado en asociación con fármacos antipsicóticos, incluida la ziprasidona. Si un paciente desarrolla signos y síntomas indicativos de SNM, o presenta una fiebre alta inexplicable sin manifestaciones clínicas adicionales de SNM, se le deben discontinuar todos los medicamentos antipsicóticos.

#### Reacciones adversas cutáneas graves

Reacción adversa con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS por sus siglas en inglés) ha sido reportada con la exposición a ziprasidona. DRESS consiste en una combinación de tres o más de las siguientes reacciones cutáneas (tales como erupción o dermatitis exfoliativa), eosinofilia, fiebre, linfadenopatía y una o más complicaciones sistémicas tales como hepatitis, nefritis, neumonitis, miocarditis, y pericarditis.

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

Reacciones adversas cutáneas graves son algunas veces fatales. Suspenda la ziprasidona si se producen reacciones adversas cutáneas graves.

#### Disquinesia Tardía

Como ocurre con otros antipsicóticos, existe la posibilidad de que la ziprasidona cause, después de un tratamiento prolongado, disquinesia tardía y otros síntomas extrapiramidales. Si aparecen signos y síntomas de disquinesia tardía, se debe considerar una disminución de la dosis o la discontinuación de la ziprasidona.

#### Caídas

Los medicamentos antipsicóticos (incluido ziprasidona) pueden causar somnolencia, hipotensión postural e inestabilidad motora y sensorial, la cual puede llevar a caídas y consecuentemente, fracturas u otras lesiones. Para pacientes con enfermedades, condiciones o medicamentos que pueden exacerbar estos efectos, se debe completar una evaluación del riesgo de caída cuando se inicie el tratamiento antipsicótico; en pacientes con una terapia antipsicótica de larga duración, esta se debe realizar de manera periódica.

#### Convulsiones

Al igual que para otros antipsicóticos, se recomienda precaución cuando se traten pacientes con antecedentes de convulsiones.

#### Fármacos que Actúan en el SNC/Alcohol

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

#### Mortalidad Aumentada en Pacientes de Edad Avanzada con Psicosis Relacionadas con Demencia

Se ha demostrado que los pacientes de edad avanzada con psicosis relacionadas con demencia están en mayor riesgo de muerte y/o eventos adversos cerebrovasculares potenciales, en comparación con placebo, cuando se tratan con ciertos fármacos antipsicóticos. La información obtenida en los estudios de ziprasidona en el tratamiento de pacientes con demencia, son insuficientes para llegar a conclusiones sobre si existe o no un mayor riesgo de muerte con la ziprasidona *versus* placebo en esta población de pacientes. La ziprasidona no está aprobada para el tratamiento de pacientes de edad avanzada con psicosis relacionadas con demencia.

#### Priapismo

Con la utilización de antipsicóticos, incluido ziprasidona se han reportado casos de priapismo. Como sucede con otros medicamentos psicotrópicos, esta reacción adversa no parece depender de la dosis ni estar relacionada con la duración del tratamiento.

#### Hiperprolactinemia

Como ocurre con otros medicamentos que antagonizan los receptores D2 de dopamina, la ziprasidona puede elevar las concentraciones de prolactina. Alteraciones como galactorrea, amenorrea, ginecomastia e impotencia se han reportado con componentes que elevan la prolactina. La hiperprolactinemia de larga duración puede conllevar, cuando

está asociada con hipogonadismo, a disminución de la densidad ósea.

### Presión Arterial

Pueden ocurrir mareos, taquicardia, hipertensión o hipotensión postural después de la administración intramuscular de Ziprasidona. Se debe tener precaución, particularmente en pacientes ambulatorios.

### Suicidio

La posibilidad de ideación suicida o intento de suicidio es inherente a enfermedades psicóticas o trastorno bipolar. La estrecha supervisión de pacientes de alto riesgo deberá estar asociada a la terapia con el medicamento. Las formulaciones de ziprasidona deberán contener la cantidad de cápsulas consistentes con una adecuada terapia del paciente, con el fin de reducir el riesgo de sobredosificación.

## **4.5 Interacciones con otros Medicamentos y Otras Formas de Interacción**

Fármacos Antiarrítmicos Clases IA y III. (Véase la sección 4.3 y la sección 4.4 Intervalo QT)

Uso Concomitante con Otros Fármacos que Prolongan el Intervalo QT – véase la sección 4.4 - Intervalo QT.

Fármacos que Actúan en el SNC/Alcohol – véase la Sección 4.4 Fármacos que Actúan en el SNC/Alcohol.)

### **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 1.000 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 dextrofanol.

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

Litio – La coadministración de ziprasidona y litio, no afecta la farmacocinética del litio.

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

### **Efectos de Otros Fármacos sobre la Ziprasidona**

LLD\_Col\_CDSv16.0\_12Mayo2018\_v1

Los datos *in vitro* y los datos derivados de estudios en animales, sugieren que la ziprasidona puede ser un sustrato de la glicoproteína P (gp-P). Se desconoce la relevancia *in vivo* para humanos.

El ketoconazol (400 mg / día), un potente inhibidor de CYP3A4, que también inhibe la gp-P, produjo un aumento de aproximadamente 35% en la exposición de ziprasidona (ABC y C<sub>max</sub>). Debido a que la ziprasidona es un sustrato de CYP3A4 y la inducción de CYP3A4 y gp-P se relaciona, la coadministración con inductores del CYP3A4 y de gp-P, tales como la carbamazepina, la rifampicina y la hierba de San Juan, podría provocar disminución de las concentraciones de ziprasidona. 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 contentivos de aluminio y magnesio, no afectaron la farmacocinética de la ziprasidona.

#### **4.6 Fertilidad, embarazo y Lactancia**

##### **Uso en el Embarazo**

No se han conducido estudios en mujeres embarazadas. Por lo tanto, a las mujeres en edad fértil que tomen la ziprasidona, se les debe aconsejar el uso de algún método contraceptivo adecuado. Los neonatos expuestos a medicamentos antipsicóticos durante el tercer trimestre de embarazo están en riesgo de síntomas extrapiramidales y/o de abstención después de la aplicación. En estos neonatos se han presentado reportes de agitación, hipertonia, hipotonia, temblor, somnolencia, disnea y trastornos alimenticios. Ziprasidona debe utilizarse durante el embarazo únicamente si el posible beneficio para la madre supera el posible riesgo para el feto. (Ver sección 5.3.).

##### **Uso en la Lactancia**

No se dispone de estudios adecuados y bien controlados en mujeres en etapa de lactancia. La información limitada indica que ziprasidona y sus metabolitos activos son excretados en la leche materna a niveles muy bajos. A las pacientes se les debe recomendar que eviten amamantar si están tomando ziprasidona.

##### **Fertilidad**

No se dispone de estudios adecuados y bien controlados en mujeres y hombres expuestos a ziprasidona.

Anticoncepción- Mujeres con potencial de concebir que reciban ziprasidona deben ser advertidas de usar un método anticonceptivo adecuado.

#### **4.7 Efectos sobre la Capacidad para Manejar y Utilizar Máquinas**

La ziprasidona puede ocasionar somnolencia. Se le debe advertir a los pacientes, que tengan especial cuidado al operar maquinarias peligrosas, inclusive automóviles, hasta

que tengan una certeza razonable de que la ziprasidona no los afecta adversamente.

#### 4.8 Efectos Indeseables

Las reacciones adversas al medicamento informadas a partir de ensayos clínicos y la experiencia posterior a la comercialización incluyen:

**Listado de RAMs por clasificación de órganos y sistemas (SOC) y categoría de frecuencia (CIOMS), enumeradas en orden decreciente de gravedad médica dentro de cada categoría de frecuencia y SOC.**

Clase de Sistema u Órgano	Muy Común ≥1/10	Común ≥1/100 a <1/10	Poco común ≥1/1000 a <1/100	Raro ≥1/10.000 a <1/1,000	Muy Raro <1/10.000	Frecuencia desconocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
Trastornos del sistema inmune			Hipersensibilidad*			
Trastornos endocrinos			Hiperprolactinemia*			
Trastornos psiquiátricos	Insomnio*	Manía* <sup>a</sup> , Agitación*, Ansiedad	Nerviosismo, Disminución de la libido			
Trastornos del sistema nervioso	Somnolencia, Cefalea	Distonía <sup>D</sup> , Trastorno extrapiramidal*, Discinesia tardía*, Discinesia, Hipertonía, Acatisia, Temblores, Mareos, Sedación*	Síncope*, Convulsiones de gran mal, Ataxia, Hiperquinesia, Trastornos del habla	Síndrome neuroléptico maligno*, Síndrome serotoninérgico*, Flacidez facial*		
Trastornos de los ojos		Alteración visual	Crisis oclógica <sup>D</sup>			
Trastornos cardiacos		Taquicardia*		Torsade de pointes*		
Trastornos vasculares			Hipotensión ortostática*			TEV* <sup>‡</sup>
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos				Laringoespasm <sup>D</sup>		
Trastornos gastrointestinales		Vómitos, Estreñimiento, Náuseas, Hipersecreción salival, Sequedad bucal, Dispepsia	Disfagia*, Edema de la lengua*, Trastorno de la lengua <sup>D</sup>			
Trastornos de la piel y el tejido		Erupción cutánea*		Reacción al medicamento con		

Clase de Sistema u Órgano	Muy Común ≥1/10	Común ≥1/100 a <1/10	Poco común ≥1/1000 a <1/100	Raro ≥1/10.000 a <1/1,000	Muy Raro <1/10.000	Frecuencia desconocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
subcutáneo				eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS)*, Angioedema*		
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo		Rigidez muscular	Torticolis <sup>D</sup>			
Trastornos renales y urinarios			Incontinencia urinaria*, Titubeo urinario	Retención urinaria, Enuresis*		
Trastornos del sistema reproductivo y de las mamas		Disfunción sexual masculina	Galactorrea*, Ginecomastia, Amenorrea	Priapismo*		
Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración		Astenia, Fatiga*	Malestar			
Pruebas complementarias		Disminución de peso*, Aumento de peso*	Intervalo QT prolongado en electrocardiograma*			

\*RAM identificada en el periodo de poscomercialización

<sup>α</sup> Incluida la hipomanía; frecuencia desconocida

<sup>D</sup> Reacciones distónicas agudas

<sup>‡</sup> Efecto del tipo de medicamento antipsicótico

## **Poblaciones Pediátrica y Adolescente**

En un ensayo controlado con placebo sobre el trastorno bipolar (edades entre 10 y 17 años), las reacciones adversas más frecuentes (reportadas con una frecuencia > 10%) fueron sedación, somnolencia, cefalea, fatiga, náuseas y mareo. En un ensayo controlado con placebo sobre esquizofrenia (edades entre 13 y 17 años), las reacciones adversas más frecuentes (reportadas con una frecuencia > 10%) fueron somnolencia y trastorno extrapiramidal. La frecuencia, tipo y severidad de las reacciones adversas en estos pacientes fueron generalmente similares a las de los adultos con trastorno bipolar o esquizofrenia que son tratados con ziprasidona.

En ensayos clínicos sobre trastorno bipolar y esquizofrenia pediátricos, la ziprasidona estuvo asociada con prolongación leve a moderada, del intervalo QT, relacionada con la dosis, similar a la observada en la población adulta.

### **4.9 Sobredosificación**

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

LLD\_Col\_CDSv16.0\_12Mayo2018\_v1

extrapiramidales y un intervalo QTc de 446 msec (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 la ziprasidona. En los casos de sospecha de una sobredosis, se debe considerar la posibilidad de que pudiesen estar involucradas múltiples drogas.. En los casos de sobredosificación aguda, se debe establecer y mantener una vía aérea y asegurarse de que existan ventilación y oxigenación adecuadas. Se debe considerar efectuar un lavado gástrico (después de intubación si el paciente está inconsciente) y la administración de carbón activado, conjuntamente con un laxante. La posibilidad de embotamiento, convulsiones o reacciones distónicas de la cabeza y del cuello después de la sobredosificación, puede crear un riesgo de aspiración al provocar el vómito. Se debe iniciar inmediatamente el monitoreo cardiovascular, el cual debe incluir un registro electrocardiográfico continuo, para identificar posibles arritmias. Debido al alto grado de unión de la ziprasidona con las proteínas plasmáticas, es poco probable que la hemodiálisis sea de utilidad para el tratamiento de la sobredosificación. La vigilancia médica debe ser continua, hasta que el paciente se haya recuperado.

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propiedades Farmacodinámicas**

#### Estudios de Unión a Receptores

La ziprasidona tiene una elevada afinidad por los receptores de la dopamina del tipo 2 (D<sub>2</sub>) y una afinidad sustancialmente mayor hacia los receptores de la serotonina del tipo 2<sub>A</sub> (5HT<sub>2A</sub>). La ziprasidona también interactúa con los receptores de serotonina 5HT<sub>2C</sub>, 5HT<sub>1D</sub> y 5HT<sub>1A</sub>, siendo su afinidad por ellos igual o mayor que su afinidad por el receptor D<sub>2</sub>. La ziprasidona tiene afinidad moderada por los transportadores de la serotonina neuronal y de la norepinefrina. La ziprasidona presenta afinidad moderada por los receptores H<sub>1</sub> y alfa<sub>1</sub> de la histamina. El antagonismo de estos últimos receptores, se ha relacionado con somnolencia e hipotensión ortostática, respectivamente. La ziprasidona ha demostrado que tiene una afinidad insignificante en los receptores muscarínicos M<sub>1</sub>. El antagonismo de este receptor se ha relacionado con disminución de la memoria.

#### Estudios Funcionales de Receptores

Se ha demostrado que la ziprasidona es antagonista de ambos receptores, tipo 2<sub>A</sub> de la serotonina (5HT<sub>2A</sub>) y tipo 2 de la dopamina (D<sub>2</sub>). Se ha propuesto que la actividad antipsicótica es mediada, en parte, a través de esta combinación de acciones antagonicas.

La ziprasidona también es un antagonista potente de los receptores 5HT<sub>2C</sub> y 5HT<sub>1D</sub>, un agonista potente del receptor 5HT<sub>1A</sub> e inhibe la recaptación neuronal de la norepinefrina y la serotonina.

#### Estudios TEP en Humanos

Usando tomografía por emisión de positrones (TEP), se demostró que el bloqueo de los receptores, a las 12 horas de administrar dosis únicas de 40 mg, fue mayor de 80% para los receptores tipo 5HT<sub>2A</sub> y mayor de 50% para los receptores tipo D<sub>2</sub>.

#### Información Adicional de Estudios Clínicos

En un estudio comparativo doble-ciego, 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 estudio a largo plazo 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.

## **5.2 Propiedades Farmacocinéticas**

Después de la administración oral de dosis múltiples 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 alimentados.

La biodisponibilidad absoluta de una dosis de 20 mg, es de 60% con alimentos. La absorción de la ziprasidona es disminuida en más de un 50%, cuando se administra en condiciones de ayuno. En un estudio de dosis múltiples, se demostró bioequivalencia entre la suspensión oral 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 oral se obtuvo una Cmax un poco menor, que con las cápsulas.

La dosificación dos veces al día, generalmente resulta en la obtención del estado estacionario en el lapso de tres días. Las exposiciones sistémicas en el estado estacionario, se relacionan con las dosis.

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

La ziprasidona sufre un extenso metabolismo después de su administración oral, con tan sólo una pequeña cantidad excretada en la orina (< 1%) o en las heces (< 4%) como fármaco inalterado. La ziprasidona es depurada principalmente por 3 vías metabólicas, con formación de 4 metabolitos circulantes principales, sulfóxido de benzisotiazol piperazina (SBP), sulfona de SBP, sulfóxido de ziprasidona y S-metil-dihidroziprasidona. Aproximadamente el 20% de la dosis se excreta en la orina, y aproximadamente el 66% en las heces. La ziprasidona inalterada representa aproximadamente el 44% del material presente en el suero, relacionado con el fármaco libre.

Ziprasidona se metaboliza principalmente a través de 2 vías: Reducción y metilación para generar S-metildihidroziprasidona los cuales corresponden a aproximadamente dos tercios del metabolismo, y el metabolismo oxidativo que corresponde al otro tercio. Los estudios *in vitro* utilizando fracciones subcelulares hepáticas indican que S-

LLD\_Col\_CDSv16.0\_12Mayo2018\_v1

metildihidroziprasidona se genera en dos pasos. Estos estudios muestran que el primer paso está mediado principalmente por reducción química realizada por el glutatión así como por reducción enzimática por la aldehído oxidasa. El segundo paso es la metilación mediada por tioril metiltransferasa. Los estudios *in vitro* indican que CYP3A4 es el citocromo principal P-450 que cataliza el metabolismo oxidativo de ziprasidona.

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

En un estudio de fase I, el inhibidor de la CYP3A4 ketoconazol (400 mg/día), aumentó las concentraciones séricas de ziprasidona en < 40%. En el T<sub>máx</sub> esperado para la ziprasidona, la concentración sérica de la S-metil-dihidroziprasidona aumentó en aproximadamente 55% durante el tratamiento con ketoconazol. No se observó una prolongación adicional del intervalo QTc.

No se observaron diferencias clínicamente significativas en la farmacocinética de ziprasidona, después de su administración oral en sujetos jóvenes o de edad avanzada, de sexo masculino o femenino.

La evaluación farmacocinética de las concentraciones séricas de ziprasidona de pacientes tratados oralmente, no reveló ninguna diferencia farmacocinética significativa entre fumadores y no fumadores.

No se han observado diferencias farmacocinéticas marcadas con ziprasidona oral en pacientes con insuficiencia renal moderada a severa, comparativamente con sujetos con funcionamiento renal normal. Se desconoce si las concentraciones séricas de los metabolitos, son mayores en esos pacientes.

En los pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada (Child-Pugh A o B), las concentraciones séricas de ziprasidona después de su administración oral fueron 30% más altas y la vida media de eliminación terminal fue cerca de dos horas más prolongada, que en los sujetos normales.

### **5.3 Información de Seguridad Preclínica**

La información de seguridad preclínica con ziprasidona no revela riesgos especiales para los seres humanos, 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 mortinatas, 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.

