

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

ZELDOX 20 mg/ml polvo y disolvente para solución inyectable

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada vial contiene ziprasidona mesilato que corresponde a 20 mg de ziprasidona. Tras la reconstitución, 1 ml de solución inyectable contiene 20 mg de ziprasidona.

Excipiente(s) con efecto conocido

Contiene menos de 1 mmol de sodio (20mg) por dosis, por lo que se considera esencialmente exento de sodio.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo y disolvente para solución inyectable.

Polvo de color blanco a blanquecino.

Disolvente límpido e incoloro.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Ziprasidona polvo y disolvente para solución inyectable está indicada para el control rápido de la agitación en pacientes con esquizofrenia, cuando el tratamiento por vía oral no es apropiado, durante un máximo de 3 días consecutivos.

Tan pronto como se considere adecuado desde el punto de vista clínico, debe interrumpirse el tratamiento con ziprasidona polvo y disolvente para solución inyectable y comenzarse a utilizar ziprasidona por vía oral.

4.2 Posología y forma de administración

Posología

Sólo para inyección intramuscular.

Debe evitarse la administración intravenosa.

El tratamiento con la formulación intramuscular únicamente debería usarse en pacientes en los que el tratamiento con una formulación oral se considere inadecuado.

Adultos

La dosis recomendada es de 10 mg, administrada a demanda hasta una dosis máxima de 40 mg al día. Se pueden administrar dosis de 10 mg cada 2 horas. Algunos pacientes pueden requerir una dosis inicial de 20 mg a la cual le puede seguir una nueva dosis de 10 mg transcurridas 4 horas. Después pueden administrarse dosis de 10 mg cada 2 horas hasta una dosis máxima diaria de 40 mg. No se ha estudiado la administración intramuscular de ziprasidona durante más de 3 días consecutivos.

Si está indicado el tratamiento a largo plazo, debería reemplazarse tan pronto como sea posible la administración intramuscular de ziprasidona por las cápsulas de administración oral de hidrocloreto de ziprasidona a dosis de hasta 80 mg dos veces al día.

Pacientes de edad avanzada

La experiencia clínica con el tratamiento intramuscular en pacientes de edad avanzada (>65 años) es escasa. No se recomienda la administración intramuscular en este tipo de pacientes (ver sección 4.4).

Población pediátrica

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

Pacientes con insuficiencia renal

La inyección intramuscular de ziprasidona debería administrarse con precaución en pacientes con alteración de la función renal (ver sección 5.2).

Pacientes con insuficiencia hepática

En pacientes con insuficiencia hepática, se deberá considerar la utilización de dosis más bajas (ver secciones 4.4 y 5.2).

En la sección 6.6 se incluyen las instrucciones de reconstitución.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Prolongación conocida del intervalo QT. Síndrome congénito de intervalo QT prolongado. Infarto agudo de miocardio reciente. Insuficiencia cardíaca descompensada. Arritmias tratadas con medicamentos antiarrítmicos de clase IA y III.

Tratamiento concomitante con medicamentos que prolonguen el intervalo QT como antiarrítmicos de Clase IA y III, trióxido de arsénico, halofantrina, acetato de levometadilo, mesoridazina, tioridazina, pimozida, esparfloxacino, gatifloxacino, moxifloxacino, mesilato de dolasetrón, mefloquina, sertindol o cisaprida (ver secciones 4.4 y 4.5).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Intervalo QT

Ziprasidona produce una prolongación, dependiente de la dosis, de carácter leve a moderado del intervalo QT (ver sección 4.8 y 5.1).

Ziprasidona no debería administrarse junto con medicamentos que prolongan el intervalo QT (ver secciones 4.3 y 4.5). Se recomienda precaución en pacientes con bradicardia importante. Alteraciones electrolíticas como la hipopotasemia y la hipomagnesemia aumentan el riesgo de arritmias malignas y deberían ser corregidas antes de iniciar el tratamiento con ziprasidona. Si se trata a pacientes con enfermedad cardíaca estable, debería considerarse hacer una revisión electrocardiográfica antes de iniciar el tratamiento.

Si aparecen síntomas cardíacos como palpitaciones, vértigo, síncope o convulsiones, debería considerarse la posibilidad de que esté ocurriendo una arritmia cardíaca maligna y debería hacerse una evaluación cardíaca incluyendo un electrocardiograma. Si el intervalo QTc es > 500 milisegundos, se recomienda la interrupción del tratamiento (ver sección 4.3).

Durante la experiencia post-comercialización se han notificado de forma infrecuente casos de *torsade de pointes* en pacientes que tomaban ziprasidona con múltiples factores de riesgo que actúan como factores de confusión.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de ziprasidona inyectable intramuscular en niños menores de 18 años.

Pacientes de edad avanzada (> 65 años)

En ensayos clínicos, no se han incluido pacientes de edad avanzada en número suficiente. Por esta razón, no hay recomendaciones en cuanto a la dosis que podría ser administrada y no se recomienda el tratamiento intramuscular en estos pacientes.

Síndrome neuroléptico maligno (SNM)

El SNM es un complejo raro pero potencialmente mortal que se ha notificado en asociación con medicamentos antipsicóticos, incluyendo ziprasidona. El tratamiento del SNM debería incluir la inmediata interrupción del tratamiento con todos los medicamentos antipsicóticos.

Reacciones adversas cutáneas graves

Se han notificado casos de síndrome de hipersensibilidad a medicamentos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) con la exposición a ziprasidona. El síndrome DRESS se caracteriza por la presencia de tres o más de los siguientes síntomas: reacción cutánea (p. ej., exantema o dermatitis exfoliativa), eosinofilia, fiebre, linfadenopatía, y una o más complicaciones sistémicas como, por ejemplo, hepatitis, nefritis, neumonitis, miocarditis y pericarditis.

Se han notificado otras reacciones adversas cutáneas graves como, por ejemplo, el síndrome de Stevens-Johnson con la exposición a ziprasidona.

En algunas ocasiones, las reacciones adversas cutáneas graves son mortales. Interrumpa el tratamiento con ziprasidona si se producen reacciones adversas cutáneas graves.

Enfermedad cardiovascular

En ensayos clínicos, no se han incluido pacientes con enfermedad cardiovascular en número suficiente. Por esta razón, no se ha establecido la seguridad del uso del producto por vía intramuscular (ver sección 4.3).

Tensión arterial

La aparición de mareo, taquicardia e hipotensión postural no es infrecuente después de la administración de ziprasidona por vía intramuscular. Se han notificado también casos aislados de hipertensión. Se debería tener precaución, especialmente en pacientes ambulatorios.

Discinesia tardía

Existe la posibilidad de que ziprasidona produzca discinesia tardía y otros síndromes extrapiramidales tardíos tras un tratamiento de larga duración. Si aparecen signos o síntomas de discinesia tardía, debería considerarse la reducción de la dosis o la interrupción del tratamiento con ziprasidona.

Caídas

Ziprasidona puede causar somnolencia, mareos, hipotensión postural y trastornos de la marcha, que pueden provocar caídas. Se debe tener precaución al tratar a pacientes con mayor riesgo, y debe considerarse una dosis inicial más baja (p. ej., pacientes de edad avanzada o debilitados) (ver sección 4.2).

Convulsiones

Se recomienda precaución cuando se trate a pacientes con antecedentes de convulsiones

Insuficiencia hepática

No hay experiencia en pacientes con insuficiencia hepática grave por lo que ziprasidona debería utilizarse con precaución en este grupo (ver secciones 4.2 y 5.2).

Incremento en el riesgo de accidentes cerebrovasculares en pacientes con demencia

En ensayos clínicos aleatorizados y controlados con placebo realizados en pacientes con demencia tratados con algunos antipsicóticos atípicos se ha observado un incremento de tres veces en el riesgo de acontecimientos adversos cerebrovasculares. El mecanismo causante de este incremento del riesgo se desconoce. No se puede excluir un aumento del riesgo para otros antipsicóticos o en otras poblaciones de pacientes. Zeldox debería utilizarse con precaución en pacientes con factores de riesgo para ictus.

Incremento en el riesgo de accidentes cerebrovasculares en pacientes de edad avanzada con demencia

Los resultados de dos amplios estudios observacionales, mostraron que los pacientes de edad avanzada con demencia tratados con antipsicóticos presentan un pequeño incremento del riesgo de muerte y/o potencialmente, efectos adversos cerebrovasculares en comparación con aquellos no tratados. No existen datos suficientes como para proporcionar una estimación firme de la magnitud exacta del riesgo y la causa del incremento en el riesgo no se conoce.

Zeldox no está autorizado para el tratamiento de alteraciones del comportamiento asociadas a demencia.

Tromboembolismo venoso

Se han notificado casos de tromboembolismo venoso (TEV) con fármacos antipsicóticos. Dado que los pacientes tratados con antipsicóticos a menudo presentan factores de riesgo para TEV, todos los factores de riesgo de TEV deben ser identificados antes y durante el tratamiento con ziprasidona y se deben tomar medidas preventivas.

Priapismo

Se han notificado casos de priapismo con el uso de antipsicóticos, entre los que se incluye ziprasidona. Al igual que con otros fármacos psicotrópicos, esta reacción adversa no parece depender de la dosis ni guardar correlación con la duración del tratamiento.

Informes de mortalidad post-comercialización

Al igual que con otros antipsicóticos intramusculares, se han notificado casos de muertes con el uso de ziprasidona intramuscular, generalmente en pacientes con múltiples factores de riesgo asociados. Aunque no se ha establecido una relación causal, ziprasidona intramuscular debe utilizarse con precaución.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios farmacocinéticos ni farmacodinámicos con ziprasidona y otros medicamentos que prolongan el intervalo QT. No se puede descartar un efecto aditivo de ziprasidona y estos medicamentos, por lo que no debe administrarse ziprasidona con medicamentos que prolongan el intervalo QT como antiarrítmicos de Clase IA y III, trióxido de arsénico, halofantrina, acetato de levometadilo, mesoridazina, tioridazina, pimozida, esparfloxacino, gatifloxacino, moxifloxacino, mesilato de dolasetrón, mefloquina, sertindol o cisaprida. (Ver sección 4.3).

Medicamentos para SNC/alcohol

Teniendo en cuenta los principales efectos de ziprasidona, se debería tener precaución cuando se administre en asociación con otros medicamentos de acción central y alcohol.

Efecto de ziprasidona sobre otros medicamentos

Todos los estudios de interacción se han realizado con ziprasidona administrada por vía oral.

Un estudio *in vivo* con dextrometorfano no mostró una inhibición marcada de la CYP2D6 a concentraciones plasmáticas un 50% inferiores a las obtenidas tras la administración de 40 mg de ziprasidona dos veces al día. Los datos *in vitro*, indicaron que ziprasidona puede ser un inhibidor moderado de la CYP2D6 y de la CYP3A4. No obstante, no es probable que ziprasidona afecte la farmacocinética de medicamentos metabolizados por estas isoformas del citocromo P450 en un grado relevante desde el punto de vista clínico.

Anticonceptivos orales - la administración de ziprasidona no provocó cambios significativos de la farmacocinética de los componentes estrogénicos (etinil estradiol, un sustrato CYP3A4) o progesterona.

Litio - la administración junto con ziprasidona no tuvo efecto sobre los parámetros farmacocinéticos del litio.

Efectos de otros medicamentos sobre ziprasidona

El inhibidor de la CYP3A4, ketoconazol (400 mg/día) dio lugar a un incremento de las concentraciones en suero de ziprasidona de <40%. Las concentraciones en suero de S-metildihidroziprasidona y de ziprasidona sulfóxido, a la T_{max} esperada de ziprasidona, se incrementaron en un 55% y en un 8%, respectivamente. No se observó prolongación adicional del intervalo QTc. No es probable que los cambios en la farmacocinética debidos a la administración junto con inhibidores potentes de la CYP3A4 tengan importancia clínica, por lo que no se requiere un ajuste de dosis.

El tratamiento con carbamazepina a una dosis de 200 mg dos veces al día durante 21 días, dio lugar a una disminución de, aproximadamente, un 35% en la exposición a ziprasidona.

Antiácidos - dosis múltiples de antiácidos que contienen aluminio y magnesio o de cimetidina, no tuvieron un efecto significativo desde el punto de vista clínico sobre la farmacocinética de ziprasidona tras la ingestión de alimentos.

Medicamentos serotoninérgicos

Se han notificado casos aislados de síndrome serotoninérgico asociado temporalmente con el uso terapéutico de ziprasidona en combinación con otros medicamentos serotoninérgicos tales como los ISRS (ver sección 4.8). Las características del síndrome serotoninérgico pueden incluir confusión, agitación, fiebre, sudoración, ataxia, hiperreflexia, mioclonías y diarrea.

Unión a proteínas

Ziprasidona se une ampliamente a proteínas plasmáticas. In vitro, la unión de ziprasidona a proteínas plasmáticas no se vio alterada por warfarina o propranolol, dos fármacos con elevada afinidad por proteínas, ni tampoco ziprasidona alteró la unión de estos fármacos a proteínas en plasma humano. Por este motivo, el potencial de interacción de fármacos con ziprasidona por desplazamiento, es improbable.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Los estudios de toxicidad en la reproducción han demostrado la aparición de efectos adversos sobre el proceso de reproducción a dosis asociadas con toxicidad materna y/o sedación. No hubo indicios de teratogenicidad (ver sección 5.3).

Embarazo

No se han realizado estudios en mujeres embarazadas. Puesto que la experiencia en humanos es escasa, no se recomienda la administración de ziprasidona durante el embarazo a no ser que los beneficios esperados para la madre superen a los riesgos potenciales para el feto.

Advertencia de clase de los antipsicóticos

Los neonatos expuestos a antipsicóticos durante el tercer trimestre del embarazo tienen riesgo de sufrir reacciones adversas incluyendo síntomas extrapiramidales y/o de abstinencia que pueden variar en gravedad y duración tras el parto. Se han notificado casos de agitación, hipertensión, hipotonía, temblor, somnolencia, dificultad respiratoria, o alteraciones alimentarias. En consecuencia, los neonatos deben ser vigilados con atención.

Lactancia

No hay estudios adecuados y bien controlados en mujeres en periodo de lactancia. **Se notificó un único caso en el que se encontró que ziprasidona fue detectada en la leche materna.** Se debe recomendar a las pacientes que no amamenten si están tomando ziprasidona. Si el tratamiento es necesario, debe interrumpirse la lactancia.

Fertilidad

No hay estudios adecuados y bien controlados en mujeres y hombres tratados con ziprasidona.

Anticoncepción

Se debe recomendar a las mujeres en edad fértil que reciben ziprasidona que utilicen un método anticonceptivo adecuado.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Ziprasidona puede causar somnolencia y puede afectar a la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Se debe advertir adecuadamente a los pacientes que vayan a conducir o utilizar máquinas.

4.8 Reacciones adversas

Ziprasidona intramuscular

La siguiente tabla contiene los acontecimientos adversos con posible, probable o desconocida relación con ziprasidona en estudios de fase 2/3. Las reacciones más frecuentes fueron náuseas, sedación, mareos, dolor en el lugar de inyección, dolor de cabeza y somnolencia.

Todas las reacciones adversas están agrupadas según su clasificación por órganos y sistemas y frecuencia: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$); no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Las reacciones adversas listadas a continuación pueden además estar asociadas con la enfermedad subyacente y/o medicaciones concomitantes.

Sistema de clasificación de órganos	Muy frecuentes ($\geq 1/10$)	Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)	Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)	Raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$)	Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
Trastornos del sistema inmunológico					Reacción anafiláctica, hipersensibilidad
Trastornos del metabolismo y de la nutrición			Apetito disminuido		
Trastornos psiquiátricos		Agitación, insomnio	Manía, trastorno psicótico, comportamiento antisocial, tics		Hipomanía
Trastornos del sistema nervioso		Distonía, trastorno extrapiramidal, acatisia, temblor, somnolencia, cefalea, mareo, sedación	Síncope, discinesia, parkinsonismo, rigidez en rueda dentada, disartria, dispraxia, mareo postural		Síndrome neuroléptico maligno, síndrome serotoninérgico, parálisis facial, discinesia tardía
Trastornos del oído y del			Vértigo		

Sistema de clasificación de órganos	Muy frecuentes (≥1/10)	Frecuentes (≥1/100 a <1/10)	Poco frecuentes (≥1/1.000 a <1/100)	Raras (≥1/10.000 a <1/1.000)	Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
laberinto					
Trastornos cardiacos		Taquicardia	Bradicardia		<i>Torsade de pointes</i>
Trastornos vasculares		Hipertensión, hipotensión	Hipotensión ortostática, rubefacción		Embolia venosa
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			Laringoespasma		
Trastornos gastrointestinales		Vómitos, náuseas, estreñimiento, boca seca	Diarrea, deposiciones blandas	Disfagia	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			Hiperhidrosis, erupción		Síndrome de hipersensibilidad a medicamentos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), angioedema
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Rigidez muscular			
Trastornos renales y urinarios				Disuria, incontinencia urinaria	Enuresis
Embarazo, puerperio y enfermedades perinatales					Síndrome de abstinencia neonatal
Trastornos del aparato reproductor y de la mama			Priapismo		Galactorrea
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Astenia, dolor en el lugar de inyección, ardor en el lugar de inyección, fatiga	Síndrome de supresión de fármacos, enfermedad de tipo gripal, molestia en el lugar de inyección, irritación en el lugar de inyección		
Exploraciones complementarias			Presión arterial disminuida, Incremento de enzimas hepáticas		

Las reacciones adversas de tipo cardiovascular más frecuentemente comunicadas en los ensayos clínicos de dosis fijas con ziprasidona intramuscular fueron: mareo (10 mg – 11%, 20 mg – 12%), taquicardia (10 mg – 4%, 20 mg – 4%), mareo postural (10 mg – 2%, 20 mg – 2%), hipotensión ortostática (20 mg – 5%) e hipotensión (10 mg – 2%).

En ensayos clínicos previos a la comercialización, a dosis fijas, realizados con la forma intramuscular de ziprasidona, se observó un aumento de la tensión arterial e hipertensión en el 2,2% de los pacientes tratados con 10 mg y un incremento de la tensión arterial en el 2,8% en los tratados con 20 mg.

En los ensayos clínicos de corta y larga duración con ziprasidona en esquizofrenia y manía bipolar, la incidencia de convulsiones tónico-clónicas e hipotensión fue poco frecuente, ocurriendo en menos del 1% de los pacientes tratados con ziprasidona.

Ziprasidona da lugar a una prolongación de carácter leve a moderado dependiente de la dosis del intervalo QT (ver sección 5.1). En los ensayos clínicos de esquizofrenia se observó un incremento de 30 a 60 milisegundos en el 12,3 % (976/7941) de los trazados electrocardiográficos en pacientes tratados con ziprasidona y en el 7,5% (73/975) de los trazados electrocardiográficos en pacientes tratados con placebo. Se observó una prolongación de >60 milisegundos en el 1,6% (128/7941) y en el 1,2% (12/975) de los trazados en pacientes tratados con ziprasidona y placebo, respectivamente. La incidencia de intervalo QTc superior a 500 milisegundos fue de 3 de un total de 3266 (0,1%) en los pacientes tratados con ziprasidona y de 1 de un total de 538 (0,2%) en pacientes tratados con placebo. Los ensayos clínicos de manía bipolar mostraron unos hallazgos similares.

En ensayos clínicos de esquizofrenia de tratamiento de mantenimiento a largo plazo en algunas ocasiones estaban elevados los niveles de prolactina en pacientes tratados con ziprasidona, pero en la mayoría de los pacientes, los valores volvieron a rangos normales sin interrumpir el tratamiento. Además, las posibles manifestaciones clínicas (p.ej.: ginecomastia y aumento del pecho) fueron raras.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>.

4.9 Sobredosis

La experiencia con sobredosis de ziprasidona es escasa. La mayor cantidad ingerida de forma única de ziprasidona confirmada es de 12.800 mg. En este caso, se comunicaron síntomas extrapiramidales y un intervalo QTc de 446 mseg (sin secuelas cardíacas). En general, tras una sobredosis, los síntomas notificados con más frecuencia son síntomas extrapiramidales, somnolencia, temblor y ansiedad.

La posibilidad de embotamiento, convulsiones o reacción distónica de la cabeza y el cuello tras una sobredosis puede crear un riesgo de aspiración con la emesis inducida. Debe comenzarse inmediatamente una monitorización cardiovascular que incluya monitorización electrocardiográfica continua para detectar posibles arritmias. No existe antídoto específico para ziprasidona.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Antipsicóticos, derivados del indol, código ATC: N05A E04

Ziprasidona tiene una elevada afinidad por los receptores dopaminérgicos tipo 2 (D₂) y una afinidad notablemente mayor por los receptores serotoninérgicos tipo 2_A (5HT_{2A}). El bloqueo de receptores a las 12 horas de una dosis única de 40 mg, fue superior al 80% en receptores de serotonina tipo 2_A y superior al 50% en receptores D₂ utilizando la tomografía de emisión de positrones (PET). Ziprasidona también interacciona con los receptores serotoninérgicos 5HT_{2C}, 5HT_{1D}, y 5HT_{1A}, siendo su afinidad por estos receptores igual o superior a la que presenta por el receptor D₂. Ziprasidona tiene una afinidad moderada por los transportadores neuronales de serotonina y noradrenalina. Ziprasidona ha mostrado una afinidad moderada por los receptores H(1) para histamina y alfa(1). Ziprasidona demuestra una muy escasa afinidad por los receptores muscarínicos M(1).

Ziprasidona ha demostrado ser antagonista de los receptores serotoninérgicos tipo 2_A (5HT_{2A}) y dopaminérgicos tipo 2 (D₂). Se ha propuesto que la actividad terapéutica está mediada, en parte, a

través de esta combinación de actividades antagonistas. Ziprasidona también es un potente antagonista de los receptores 5HT_{2c} y 5HT_{1D}, un potente agonista en los receptores 5HT_{1A}, e inhibe la recaptación neuronal de noradrenalina y serotonina.

Información adicional sobre ensayos clínicos

En los ensayos clínicos, se demostró la seguridad y tolerancia de la inyección intramuscular y de la continuación posterior con el tratamiento por vía oral.

Resultados de un amplio estudio de seguridad post-comercialización

Para determinar si el efecto de ziprasidona sobre el intervalo QTc estaba asociado con un aumento del riesgo de mortalidad no ligada a suicidio, se realizó un estudio post-autorización, aleatorizado, en 18.239 pacientes con esquizofrenia a los que se les hizo un seguimiento durante 1 año. Este estudio, realizado de acuerdo a la práctica clínica habitual, no mostró diferencia entre el tratamiento con ziprasidona y olanzapina en la tasa de mortalidad total no asociada a suicidio (variable primaria). El estudio tampoco mostró diferencias en las variables secundarias de mortalidad por todas las causas, mortalidad por suicidio, mortalidad debida a muerte súbita; sin embargo, en el grupo de ziprasidona se observó una mayor incidencia numérica, aunque no estadísticamente significativa, de mortalidad cardiovascular. En el grupo de ziprasidona también se observó una mayor incidencia estadísticamente significativa de hospitalización por todas las causas, principalmente debido a las diferencias en el número de hospitalizaciones psiquiátricas.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

La biodisponibilidad de ziprasidona administrada por vía intramuscular es del 100%. Tras la administración intramuscular de dosis únicas, las concentraciones plasmáticas máximas se obtuvieron habitualmente transcurridos entre 30 y 60 minutos tras la administración de la dosis. La exposición aumenta con la dosis observándose una pequeña acumulación después de 3 días de tratamiento intramuscular.

Distribución

El volumen de distribución es de aproximadamente 1,1 L/kg. Ziprasidona se une en más del 99% a proteínas plasmáticas.

Biotransformación y eliminación

La semivida media de eliminación terminal de ziprasidona al tercer día de la administración osciló entre 8 y 10 horas.

La semivida media de eliminación terminal de ziprasidona tras su administración por vía intravenosa es de 6 horas. El aclaramiento medio de ziprasidona cuando se administra por vía intravenosa es de 5 ml/min/kg. Aproximadamente el 20% de la dosis se excreta en orina, y aproximadamente un 66% se elimina en heces.

Ziprasidona se metaboliza ampliamente tras su administración oral, excretándose sólo una pequeña cantidad en orina (< 1%) o heces (< 4%) como fármaco inalterado. Ziprasidona se elimina principalmente a través de tres vías metabólicas propuestas que dan lugar a cuatro metabolitos principales circulantes, benzisotiazol piperazina (BITP) sulfóxido, BITP sulfona, ziprasidona sulfóxido y S-metildihidroziprasidona. La ziprasidona inalterada representa aproximadamente un 44% de la concentración sérica total de los productos relacionados con el fármaco.

Ziprasidona se metaboliza principalmente a través de dos vías: reducción y metilación para generar S-metildihidroziprasidona, que representa aproximadamente dos tercios del metabolismo, y metabolismo oxidativo, que representa el tercio restante. Estudios *in vitro* con fracciones subcelulares hepáticas de seres humanos indican que S-metildihidroziprasidona se genera en dos pasos. Según dichos estudios, el primer paso está mediado principalmente por una reducción química mediante glutatión y una reducción enzimática mediante aldehído-oxidasa. El segundo paso es la metilación mediada por una tiol-metiltransferasa. Los estudios *in vitro* indican que la CYP3A4 es la isoenzima

del citocromo P450 más importante que cataliza el metabolismo oxidativo de ziprasidona, con una posible contribución de menor relevancia de la CYP1A2.

Ziprasidona, S-metildihidroziprasidona y ziprasidona sulfóxido, analizados *in vitro*, comparten propiedades que pueden predecir un efecto de prolongación del intervalo QTc.

La S-metildihidroziprasidona es eliminada principalmente en heces, presumiblemente por excreción biliar, con una pequeña contribución del metabolismo catalizado por la CYP3A4. Ziprasidona sulfóxido es eliminado por excreción renal y por metabolismo secundario catalizado por la CYP3A4.

Poblaciones especiales

El estudio farmacocinético de pacientes, tratados por vía oral, no ha revelado ninguna diferencia farmacocinética significativa entre fumadores y no fumadores.

No se ha observado ninguna diferencia clínicamente significativa en los parámetros farmacocinéticos de ziprasidona por razones de edad o sexo tras su administración oral.

De acuerdo con el hecho de que el aclaramiento renal contribuye muy poco a su aclaramiento global, no se observaron incrementos progresivos en la exposición a ziprasidona cuando ésta se administró a pacientes con función renal variable. Las exposiciones en pacientes con insuficiencia leve (aclaramiento de creatinina de 30-60 ml/min), moderada (aclaramiento de creatinina de 10-29 ml/min) y grave (precisando diálisis) fueron un 146%, 87% y 75% de las correspondientes a voluntarios sanos (aclaramiento de creatinina >70 ml/min), tras la administración oral de 20 mg dos veces al día durante siete días. Se desconoce si se incrementan las concentraciones séricas de los metabolitos en estos sujetos.

En insuficiencia hepática de leve a moderada (Child Pugh A o B) causada por cirrosis, las concentraciones séricas tras la administración oral fueron un 30% mayores y la semivida terminal fue, aproximadamente, 2 horas más larga que en pacientes normales. Se desconoce el efecto de la insuficiencia hepática sobre las concentraciones séricas de los metabolitos.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios preclínicos de seguridad con ziprasidona administrada por vía oral no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, genotoxicidad y potencial carcinogénico. En estudios de reproducción en ratas y conejos, ziprasidona no ha demostrado signos de teratogenicidad. Se observaron reacciones adversas sobre la fertilidad y disminución del peso de las crías a dosis que originaban toxicidad en la madre como disminución del aumento de peso corporal. A concentraciones plasmáticas maternas que, extrapolando, son similares a las concentraciones máximas alcanzadas en humanos tras la administración de dosis terapéuticas, tuvo lugar un incremento de la mortalidad perinatal así como un retraso en el desarrollo funcional de la descendencia.

En estudios con ziprasidona, administrada por vía parenteral, no hubo efectos adversos relevantes para el uso clínico del producto.

Se han observado variaciones en el esqueleto, pero no malformaciones, en un estudio de teratogénesis en conejos con el excipiente SBECD.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Polvo: Sulfobutiléter beta-ciclodextrina de sodio

Disolvente: Agua para preparaciones inyectables

6.2 Incompatibilidades

Este medicamento no debe mezclarse con otros medicamentos o disolventes a excepción del Agua para Preparaciones Inyectables que se menciona en la Sección 6.6.

6.3 Periodo de validez

3 años.

Se ha demostrado que, durante su uso, el producto reconstituido permanece física y químicamente estable durante 24 horas hasta a 25°C y durante 7 días entre 2 y 8°C. Sin embargo, desde un punto de vista microbiológico, el producto debería ser administrado inmediatamente. Si no se usa inmediatamente, el tiempo y las condiciones de almacenamiento hasta su uso son responsabilidad de la persona que lo utilice no debiéndose superar las 24 horas entre 2 y 8°C, a no ser que la reconstitución tenga lugar en condiciones asépticas controladas y validadas.

6.4 Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 30°C.

Conservar en el envase original.

No congelar.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Viales de vidrio tipo 1 conteniendo polvo (mesilato de ziprasidona). Los viales están cerrados con tapones liófilos de goma de butilo y provistos de cápsulas de aluminio tipo flip-off.

Ampollas de vidrio tipo 1 conteniendo disolvente (Agua para Preparaciones Inyectables).

Tamaño del envase: 1 vial y una ampolla por caja.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

El contenido del vial (polvo) debe ser reconstituido añadiendo 1,2 ml del agua para preparaciones inyectables (disolvente) suministrada, lo cual permite obtener una concentración de 20 mg de ziprasidona por ml, agitando hasta su completa disolución. Únicamente pueden utilizarse disoluciones límpidas, libres de partículas visibles. Sólo se puede extraer una dosis (0,5 ml correspondientes a 10 mg de ziprasidona ó 1 ml correspondiente a 20 mg de ziprasidona) de cada vial y lo que quede debe tirarse.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Pfizer, S.L.

Avda. de Europa, 20 B

Parque Empresarial La Moraleja

28108 Alcobendas

Madrid

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

64.855

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 19/junio/2002

Fecha de la última renovación: 01/agosto/2010

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Junio 2019