

## INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA

**Geodon® IM**  
Ziprasidona  
Solución Inyectable  
20 mg/mL

**1. DENOMINACIÓN DISTINTIVA:**

Geodon® I.M.

**2. DENOMINACIÓN GENÉRICA:**

Ziprasidona

**3. FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN**

---

**Solución**

.

El frasco ampula con liofilizado contiene:

Mesilato de ziprasidona trihidratado equivalente a de ziprasidona	30 mg
---	-------

Cada ampolleta con diluyente contiene:

Agua estéril para uso inyectable	1.2 mL
----------------------------------	--------

---

Después de la reconstitución con 1.2 mL de agua para inyectables el volumen total es de 1.5 mL conteniendo el frasco ampula una concentración de 20 mg/mL

**4. INDICACIONES TERAPÉUTICAS:**

Antipsicótico.

Control rápido de agitación en pacientes psicóticos.

Se observó reducción de la agitación relacionada a las dosis, con inicio de mejoría significativa notable a los 15 minutos y desde 1 hora después de la inyección de 10 mg hasta un final de dos horas y desde 30 minutos hasta un final de 4 horas posterior a la inyección de una dosis de 20 mg.

**5. FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA:**

**Propiedades Farmacocinéticas.**

La biodisponibilidad de ziprasidona administrada por vía intramuscular es de 100%. Después de la administración intramuscular de dosis únicas, las concentraciones pico en suero ocurren de manera típica aproximadamente 60 minutos posteriores a la dosis o antes, y el promedio de la vida media ( $t_{1/2}$ ) va de aproximadamente dos a cinco horas. La exposición aumenta en relación con la dosis y, después de tres días de dosificación vía intramuscular, se observa muy poca acumulación.

La depuración sistémica promedio de la ziprasidona administrada vía intravenosa es de 7.5 mL/min/kg y el volumen de distribución es de aproximadamente 1.5 L/kg.

La ziprasidona está extensamente unida (>99%) a proteínas plasmáticas y su unión parece ser independiente de la concentración.

La ziprasidona se metaboliza en gran parte después de la administración oral, y sólo una pequeña cantidad (<1%) excretada en la orina o heces (<4%) como fármaco no modificado.

La ziprasidona se depura principalmente a través de tres rutas metabólicas para dar como resultado cuatro metabolitos de circulación principales, sulfóxido de benzisotiazol piperazina (BITP), BITP sulfona, sulfóxido de ziprasidona y S-metil-dihidroziprasidona. Aproximadamente 20% de la dosis se excreta en la orina, con aproximadamente 66% eliminada en las heces. La ziprasidona sin modificaciones representa alrededor de 44% del material total relacionado con el fármaco en suero.

Ziprasidona se metaboliza principalmente por dos vías: la reducción y metilación para generar S-metil-dihidro-ziprasidona que representa aproximadamente dos tercios del metabolismo y el metabolismo oxidativo que constituye el otro tercio. Estudios in vitro con fracciones subcelulares de hígado humano indican que S-metil-dihidro-ziprasidona se genera en dos pasos. Estos estudios indican que el primer paso está mediado principalmente por la reducción química por el glutatión, así como por la reducción enzimática por la aldehído oxidasa. El segundo paso es la metilación mediada por tiol metiltransferasa. Los estudios in vitro indican que CYP3A4 es el citocromo P450 principal que cataliza el metabolismo oxidativo de ziprasidona.

La ziprasidona, S-metil-dihidroziprasidona, y sulfóxido de ziprasidona, cuando se prueban in vitro, comparten propiedades, las cuales predicen un efecto de prolongación de QT. La S-metil-dihidroziprasidona se elimina principalmente por excreción fecal y su metabolismo es catalizado a través de CYP3A4. El sulfóxido se elimina a través de la excreción renal y mediante un metabolismo secundario catalizado por CYP3A4.

En un ensayo de fase I, el inhibidor de CYP3A4, el ketoconazol, (400 mg/día) aumentó las concentraciones en suero de la ziprasidona en <40%. La concentración en suero de S-metil-dihidroziprasidona, en el T<sub>max</sub> esperado de la ziprasidona, se incrementó en un 55% durante el tratamiento con ketoconazol. No se observó una prolongación adicional de QT.

No se observaron diferencias clínicamente significativas en la farmacocinética de la ziprasidona en sujetos jóvenes y adultos mayores, hombres o mujeres después de la administración oral.

La evaluación de la farmacocinética de las concentraciones de ziprasidona en suero de pacientes tratados por vía oral no ha revelado ninguna diferencia farmacocinética significativa entre fumadores y no fumadores.

No se ha observado diferencia notable en la farmacocinética de la ziprasidona oral en pacientes con deficiencias moderadas a graves en la función renal, en comparación con sujetos con depuración renal normal. Se desconoce si las concentraciones en suero de los metabolitos se incrementan en estos pacientes.

Dado que el excipiente de ciclodextrina en la inyección intramuscular de ziprasidona se depura mediante filtración renal, la ziprasidona debe administrarse con precaución en pacientes con función renal deteriorada.

En deficiencia leve a moderada de la función hepática, (Child-Pugh A o B), las concentraciones en suero después de la administración oral fueron 30% más altas y la vida media terminal fue de aproximadamente dos horas más prolongada que en los pacientes normales.

## **Propiedades Farmacodinámicas.**

### ***Estudios de Unión a Receptores***

La ziprasidona tiene una alta afinidad con los receptores de dopamina tipo 2 (D<sub>2</sub>) y una afinidad sustancialmente más alta con los receptores de serotonina tipo 2<sub>A</sub> (5HT<sub>2A</sub>). La ziprasidona interactúa también con receptores de serotonina 5HT<sub>2C</sub>, 5HT<sub>1D</sub> y 5HT<sub>1A</sub>, donde sus afinidades con estos sitios son iguales o mayores que su afinidad con el receptor D<sub>2</sub>. La ziprasidona tiene una afinidad moderada por los transportadores de serotonina y norepinefrina a nivel neuronal. La ziprasidona presenta una afinidad moderada con receptores de histamina H<sub>1</sub>- y alfa<sub>1</sub>. La ziprasidona presenta una afinidad insignificante con los receptores muscarínicos M<sub>1</sub>.

### **Estudios funcionales sobre receptores**

La ziprasidona ha demostrado ser un antagonista tanto en receptores de serotonina tipo 2<sub>A</sub> (5HT<sub>2A</sub>) como dopamina tipo 2 (D<sub>2</sub>).

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

### **Estudios de TEP en Humanos**

Mediante el uso de tomografía de emisión de positrones (TEP) se encontró que a las 12 horas después de una dosis oral de 40 mg de ziprasidona, el bloqueo de receptores fue mayor del 80% para 5HT<sub>2A</sub> y mayor del 50% para D<sub>2</sub>.

### Información Adicional de Estudios Clínicos

#### Resultados de un Estudio Extenso de Seguridad Post-Comercialización

Un estudio aleatorizado post-aprobación de 18,239 pacientes con seguimiento por observación de 1 año fue realizado para determinar si el efecto de ziprasidona en el intervalo QTc estaba asociado con un mayor riesgo de mortalidad no-suicida en pacientes con esquizofrenia. Este estudio, realizado en la práctica clínica naturalista no se reportó diferencia en la tasa de mortalidad no-suicida entre los que recibieron tratamiento con ziprasidona u olanzapina.

## **6. CONTRAINDICACIONES:**

La ziprasidona está contraindicada en pacientes con:

- Hipersensibilidad conocida a la ziprasidona o a cualquiera de los excipientes;
- Prolongación conocida del intervalo de QT, incluyendo Síndrome de QT largo congénito;
- Infarto del miocardio reciente;
- Insuficiencia cardíaca no compensada;
- Arritmias cardíacas que requieren tratamiento con fármacos antiarrítmicos Clase IA y III (Ver sección Precauciones generales).

## **7. PRECAUCIONES GENERALES:**

### 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 mseg, 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. Uno de los 541 pacientes que recibieron ziprasidona intramuscular tuvo una prolongación del QTc (>500 mseg).

Algunos fármacos que prolongan el intervalo QT en más de 500 mseg, incluyendo a los antiarrítmicos de las Clases IA y III, se han visto asociados con la rara manifestación de taquicardia ventricular conocida como *torsade de pointes*, una arritmia que puede poner en peligro la vida. (Ver sección Contraindicaciones).

Raras veces se han producido reportes post-comercialización de *torsades de pointes*, en pacientes con múltiples factores de confusión que recibían ziprasidona. No se ha establecido una relación causal con la ziprasidona.

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

- bradicardia,
- desequilibrio electrolítico,
- uso concomitante con otros medicamentos que prolongan el intervalo QT.

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 mseg, se recomienda suspender el tratamiento (Ver sección Contraindicaciones).

#### Tromboembolismo venoso

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

#### Síndrome Neuroléptico Maligno (SNM)

El SNM, un complejo potencialmente fatal, se ha reportado en asociación con fármacos antipsicóticos, incluyendo la ziprasidona. Si un paciente desarrolla signos y síntomas que indican SNM, o si se presenta una fiebre elevada sin una causa explicable y sin manifestaciones clínicas adicionales de SNM, deben suspenderse todos los fármacos antipsicóticos.

#### **Reacciones cutáneas adversas severas**

Se ha informado acerca de una reacción al medicamento con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) ante la exposición a la ziprasidona. El DRESS consta de una combinación de tres o más de las siguientes: reacción cutánea (como erupción o dermatitis exfoliativa), eosinofilia, fiebre, linfadenopatía y una o más complicaciones sistémicas, como hepatitis, nefritis, neumonitis, miocarditis y pericarditis.

Se ha informado también acerca de otras reacciones cutáneas adversas severas, como el síndrome de Stevens-Johnson, ante la exposición a la ziprasidona.

Las reacciones cutáneas adversas severas pueden ser mortales. Interrumpa el tratamiento con ziprasidona si advierte reacciones cutáneas adversas severas.

#### Discinesia tardía

Hay un potencial para que la ziprasidona cause disquinesia tardía y otros síndromes extrapiramidales tardíos después de un tratamiento a largo plazo. Si aparecen signos y síntomas de disquinesia tardía, debe considerarse la reducción o suspensión de la dosis de ziprasidona.

#### Caídas

Los medicamentos antipsicóticos (incluida ziprasidona) pueden causar somnolencia, hipotensión postural e inestabilidad motora y sensorial, lo que podría provocar caídas y, en consecuencia, fracturas u otras lesiones. En pacientes con enfermedades, afecciones o en tratamiento con medicamentos que puedan exacerbar estos efectos, se debe completar una evaluación del riesgo de caídas cuando se inicie el tratamiento con antipsicóticos; en pacientes en un tratamiento a largo plazo con antipsicóticos, esta se debe realizar de manera periódica.

#### Enfermedad cardiovascular

No se ha establecido la seguridad y efectividad en pacientes con enfermedades cardiovasculares.

#### Presión sanguínea

Mareo, taquicardia, hipertensión e hipotensión postural pueden ocurrir en los pacientes después de la administración intramuscular de ziprasidona. Debemos tener cuidado, particularmente en los pacientes ambulatorios.

#### Convulsiones

Se recomienda tener precaución al tratar pacientes con historia de convulsiones.

#### Fármacos que actúan sobre SNC/alcohol

Debido a que los efectos principales de ziprasidona son a nivel del SNC por se debe tener precaución cuando se toma en combinación con otros agentes que actúan de manera central, incluyendo alcohol y fármacos que actúan en los sistemas dopaminérgico y serotoninérgico.

Incremento de la mortalidad en pacientes adultos mayores con psicosis relacionada con demencia

Los pacientes adultos mayores con psicosis relacionada con demencia han mostrado tener un riesgo incrementado de muerte y/o de posibles eventos adversos cerebrovasculares, en comparación con el placebo cuando se tratan con algún fármaco antipsicótico. Los datos de estudios con ziprasidona en el tratamiento de pacientes adultos mayores con demencia son insuficientes para concluir si existe un riesgo incrementado de muerte o no con la ziprasidona versus placebo en esta población de pacientes. La ziprasidona no está aprobada para el tratamiento de pacientes adultos mayores con psicosis relacionada con demencia.

Registros de mortalidad después de la comercialización.

Como cualquier otro antipsicótico IM, se han reportado muertes con el uso de ziprasidona IM, generalmente en pacientes con múltiples factores de riesgo. Aunque no se ha establecido una relación causal, ziprasidona IM debe utilizarse con precaución.

**Priapismo**

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

**Efectos sobre la capacidad para manejar y utilizar maquinaria**

Ziprasidona puede producir somnolencia. Los pacientes deben ser precavidos al operar maquinaria peligrosa, incluyendo automóviles, hasta estar razonablemente seguros de que ziprasidona no les afecta de manera adversa.

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

**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 reciban ziprasidona, se les debe aconsejar el uso de algún método contraceptivo adecuado. Como la experiencia en humanos es limitada, no se recomienda la administración de ziprasidona durante el embarazo, a menos que el beneficio esperado para la madre supere el riesgo potencial para el feto. (Ver sección Precauciones en relación con efecto de carcinogénesis, mutagénesis, teratogénesis y sobre fertilidad)

Uso en la Lactancia

No existen estudios adecuados y bien controlados en mujeres en periodo de lactancia. Los datos limitados indican que ziprasidona y sus metabolitos activos se excretan en la leche materna en niveles muy bajos. A las pacientes se les debe recomendar que eviten la lactancia, si están recibiendo ziprasidona.

Método anticonceptivo

A las mujeres en edad fértil en tratamiento con ziprasidona, se les debe aconsejar el uso de algún método anticonceptivo adecuado.

**9. REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS**

Reacciones adversas notificadas en los ensayos clínicos y en la experiencia después de la comercialización incluyen:

<b>Tabla 1. Reacciones Adversas al Medicamento</b>	
<b>Clasificación por órganos y sistemas</b>	<b>Reacciones Adversas al Medicamento</b>
Trastornos del Sistema Inmunológico	Hipersensibilidad*
Trastornos del Metabolismo y de la Nutrición	Disminución del apetito

Trastornos Psiquiátricos	Manía*, Hipomanía*, Trastornos psicóticos, Agitación, Insomnio*
Trastornos del Sistema Nervioso	Síndrome neuroléptico maligno*, Síndrome de la serotonina <sup>a</sup> , Discinesia tardía, Síncope*, Distonía*, Trastorno extrapiramidal, Discinesia, Rigidez en rueda dentada, Acatisia, Temblor, Somnolencia, Dolor de cabeza, Mareos, Parálisis facial*
Trastornos del Oído y del Laberinto	Vertigo
Trastornos Cardíacos	Torsade de pointes <sup>b</sup> , Taquicardia*, Bradicardia
Trastornos Vasculares	Embolismo venoso <sup>b†</sup> , Hipotensión ortostática*, Hipertensión, Hipotensión*, Sofocos
Trastornos Respiratorios, Torácicos y del Mediastino	Laringoespasm <sup>D</sup>
Trastornos Gastrointestinales	Disfagia*, Vómito*, Edema en la lengua <sup>†</sup> , Náuseas, Constipación, Diarrea, Sequedad bucal
Trastornos de la Piel y Tejido subcutáneo	Reacción cutánea con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS)*, Angioedema*, Erupción*, Hiperhidrosis
Trastornos Renales y Urinarios	Disuria, Incontinencia urinaria*, Enuresis*
Trastornos del Sistema reproductor y las mamas	Priapismo*, Galactorrea*
Trastornos Generales y Condiciones en el sitio de aplicación	Astenia, Dolor en el sitio de inyección, Fatiga
<p>*RAM identificadas después de la comercialización.  †Actualización MedDRA  a. Solo o en combinación con medicamentos serotoninérgicos  b. Ver sección Precauciones Generales.  D. Efecto distónico</p>	

## 10. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO

**Fármacos Antiarrítmicos Clases IA y III** – Ver secciones Contraindicaciones y Precauciones Generales. Intervalo QT.

Uso Concomitante con Otros Fármacos que Prolongan el Intervalo QT – Ver sección Precauciones Generales, Intervalo QT.

Fármacos que Actúan en el SNC/Alcohol – Ver sección Precauciones Generales, Fármacos que Actúan en el SNC/Alcohol.

Todos los estudios de interacciones se han evaluado con ziprasidona por vía oral.

### 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 dextroorfano.

Anticonceptivos orales – La administración de ziprasidona no da como resultado algún cambio significativo en la farmacocinética de los estrógenos (etinilestradiol, un substrato del CYP3A4) o de los compuestos que contienen progesterona.

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

Unión a las proteínas – La ziprasidona se une extensamente 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 farmacológicas con la ziprasidona, explicadas por desplazamiento.

#### Efectos de Otros Fármacos sobre la Ziprasidona

Los datos *in vitro* y en animales indican que la ziprasidona puede ser un sustrato de la P-glicoproteína (P-gp). La relevancia *in vivo* para los seres humanos sigue siendo desconocida.

Ketoconazol (400 mg/día), es un potente inhibidor del CYP3A2, el cual también inhibe la P-gp, produjo un incremento de aproximadamente el 35% en la exposición a ziprasidona (ABC y  $C_{max}$ ). Estos se relacionan ya que la ziprasidona es un sustrato de CYP3A2 e inductor de CYP3A2 y P-gp la coadministración con inductores del CYP-3A4 y la P-gp, tales como la carbamazepina, rifampicina y hierba de San Juan, puede provocar una 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.

### **11. ALTERACIONES EN LOS RESULTADOS DE PRUEBAS DE LABORATORIO:**

Se observó un aumento transitorio de los niveles de prolactina durante el tratamiento con ziprasidona. En los estudios doble ciego con ziprasidona, no hubo cambios significativos en los niveles de colesterol, triglicéridos, e insulina en comparación con los valores iniciales.

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

#### 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.

En los estudios de administración parenteral de la ziprasidona, no hubo hallazgos adversos relevantes para el uso clínico del producto.

#### Fertilidad

No existen estudios adecuados y bien controlados en mujeres y hombres expuestos a ziprasidona.

### **13. DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN:**

La Ziprasidona IM es para uso intramuscular solamente. No se administre por vía intravenosa.

#### Uso en Adultos

La dosis recomendada es 10 a 20 mg administrados según se requiera, hasta una dosis máxima de 40 mg por día. Las dosis de 10 mg pueden administrarse cada dos horas; las dosis de 20 mg se pueden administrar cada cuatro horas, hasta máximo de 40 mg/día.

No se ha estudiado la administración intramuscular de la ziprasidona por más de tres días consecutivos.

Si se indica un tratamiento prolongado, la administración intramuscular debe ser reemplazada por la administración oral de cápsulas de clorhidrato de ziprasidona, tan pronto como se considere clínicamente apropiado.

Uso en Niños

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

Uso en la Edad avanzada

No se ha establecido la seguridad y la eficacia en la edad avanzada (65 años y mayores).

Uso en la Insuficiencia Renal

Como el excipiente ciclodextrina presente en ziprasidona para inyección intramuscular se excreta exclusivamente por el riñón, se debe administrar con precaución en pacientes con deterioro de la función renal. (Ver sección Propiedades Farmacocinéticas.)

Uso en la Insuficiencia Hepática

En pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada, se debe considerar la administración de dosis bajas. No hay experiencia en pacientes con insuficiencia hepática severa, por lo que la ziprasidona se debe usar con precaución en ese grupo (Ver sección Propiedades Farmacocinéticas).

Uso en Fumadores

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

**14. MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL:**

Sobredosificación

No existe experiencia de sobredosis con ziprasidona para inyección intramuscular.

La experiencia de sobredosificación con ziprasidona es limitada. La ingestión más grande confirmada en una sola toma, es de 12,800 mg. En este caso, se reportaron síntomas extrapiramidales y un intervalo 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 ziprasidona. En los casos de sobredosificación aguda, se debe establecer y mantener una vía aérea y asegurarse de que existan ventilación y oxigenación adecuadas. 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.

**15. PRESENTACIONES:**

Caja de cartón con 1, 2 ó 3 frasco(s) ampola(s) de vidrio con 30 mg, diluyente(s) e instructivo. Todas las presentaciones contienen ampolleta(s) con 1.2 mL como diluyente.

**16. RECOMENDACIONES SOBRE EL ALMACENAMIENTO:**

Consérvese a no más de 30°C en lugar fresco.  
Hecha la mezcla el producto se conserva durante 24 horas entre 2-8°C, no se congele  
Protéjase de la luz.

**17. LEYENDAS DE PROTECCIÓN:**

Literatura exclusiva para profesionales de la salud.



No se deje al alcance de los niños.  
No se use en embarazo ni lactancia, ni en menores de 18 años.  
Venta bajo receta médica.  
No se administre por más de 3 días.  
No se administre si el cierre ha sido violado.  
No se administre si la solución no es transparente, si contiene partículas en suspensión o sedimentos

Este medicamento puede producir somnolencia y afectar el estado de alerta, por lo que no debe conducir vehículos automotores ni maquinaria pesada durante su uso.  
Reporte las sospechas de reacción adversa al correo:  
farmacovigilancia@cofepris.gob.mx y MEX.AEReporting@pfizer.com  
y al 01800 401 2002.

**18. NOMBRE Y DOMICILIO DEL LABORATORIO:**

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

**19. NÚMERO DE REGISTRO DEL MEDICAMENTO:**

**Registro Numero SSA: 346M2002 SSA IV**

® Marca Registrada

**Clave de IPP: 183300415D0115**  
**Fecha de aprobación: 14-Sep-2018**

<i>Para control interno de Pfizer</i>	
<b>Elaboró:</b>	Ariadna Herrera
<b>Fecha de elaboración:</b>	22MAY18
<b>PCO que revisó:</b>	Janahara Howard
<b>Fecha de revisión:</b>	13-Junio-2018
<b>Médico que revisó :</b>	Alejandro Nenclares
<b>Fecha de revisión:</b>	04/Jun/2018
<b>Referencia:</b>	CDS 12-May-2018
<b>Motivo y descripción del cambio:</b>	Actualización de CDS en los rubros: 7.Precauciones generales, 8.Restricciones de uso durante el embarazo y la lactancia, 12. Precauciones en relación con efectos de carcinogénesis, mutagénesis, teratogénesis y sobre la fertilidad, 17.Leyendas de protección y 18.Nombre y domicilio del laboratorio.



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 mseg, 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. Uno de los 541 pacientes que recibieron ziprasidona intramuscular tuvo una prolongación del QTc (>500 mseg).

Algunos fármacos que prolongan el intervalo QT en más de 500 mseg, incluyendo a los antiarrítmicos de las Clases IA y III, se han visto asociados con la rara manifestación de taquicardia ventricular conocida como *torsade de pointes*, una arritmia que puede poner en peligro la vida. (Ver sección Contraindicaciones).

Raras veces se han producido reportes post-comercialización de *torsades de pointes*, en pacientes con múltiples factores de confusión que recibían ziprasidona. No se ha establecido una relación causal con la ziprasidona.

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

- bradicardia,
- desequilibrio electrolítico,
- uso concomitante con otros medicamentos que prolongan el intervalo QT.

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 mseg, se recomienda suspender el tratamiento (Ver sección Contraindicaciones).

#### Tromboembolismo venoso

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

#### Síndrome Neuroleptico Maligno (SNM)

El SNM, un complejo potencialmente fatal, se ha reportado en asociación con fármacos antipsicóticos, incluyendo la ziprasidona. Si un paciente desarrolla signos y síntomas que indican SNM, o si se presenta una fiebre elevada sin una causa explicable y sin manifestaciones clínicas adicionales de SNM, deben suspenderse todos los fármacos antipsicóticos.

#### **Reacciones cutáneas adversas severas**

Se ha informado acerca de una reacción al medicamento con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) ante la exposición a la ziprasidona. El DRESS consta de una combinación de tres o más de las siguientes: reacción cutánea (como erupción o dermatitis exfoliativa), eosinofilia, fiebre, linfadenopatía y una o más complicaciones sistémicas, como hepatitis, nefritis, neumonitis, miocarditis y pericarditis.

Se ha informado también acerca de otras reacciones cutáneas adversas severas, como el síndrome de Stevens-Johnson, ante la exposición a la ziprasidona.

Las reacciones cutáneas adversas severas pueden ser mortales. Interrumpa el tratamiento con ziprasidona si advierte reacciones cutáneas adversas severas.

#### Discinesia tardía

Hay un potencial para que la ziprasidona cause disquinesia tardía y otros síndromes extrapiramidales tardíos después de un tratamiento a largo plazo. Si aparecen signos y síntomas de disquinesia tardía, debe considerarse la reducción o suspensión de la dosis de ziprasidona.

#### Caídas

Los medicamentos antipsicóticos (incluida ziprasidona) pueden causar somnolencia, hipotensión postural e inestabilidad motora y sensorial, lo que podría provocar caídas y, en consecuencia, fracturas u otras lesiones. En pacientes con enfermedades, afecciones o en tratamiento con medicamentos que

puedan exacerbar estos efectos, se debe completar una evaluación del riesgo de caídas cuando se inicie el tratamiento con antipsicóticos; en pacientes en un tratamiento a largo plazo con antipsicóticos, esta se debe realizar de manera periódica.

#### Enfermedad cardiovascular

No se ha establecido la seguridad y efectividad en pacientes con enfermedades cardiovasculares.

#### Presión sanguínea

Mareo, taquicardia, hipertensión e hipotensión postural pueden ocurrir en los pacientes después de la administración intramuscular de ziprasidona. Debemos tener cuidado, particularmente en los pacientes ambulatorios.

#### Convulsiones

Se recomienda tener precaución al tratar pacientes con historia de convulsiones.

#### Fármacos que actúan sobre SNC/alcohol

Debido a que los efectos principales de ziprasidona son a nivel del SNC por se debe tener precaución cuando se toma en combinación con otros agentes que actúan de manera central, incluyendo alcohol y fármacos que actúan en los sistemas dopaminérgico y serotoninérgico.

#### Incremento de la mortalidad en pacientes adultos mayores con psicosis relacionada con demencia

Los pacientes adultos mayores con psicosis relacionada con demencia han mostrado tener un riesgo incrementado de muerte y/o de posibles eventos adversos cerebrovasculares, en comparación con el placebo cuando se tratan con algún fármaco antipsicótico. Los datos de estudios con ziprasidona en el tratamiento de pacientes adultos mayores con demencia son insuficientes para concluir si existe un riesgo incrementado de muerte o no con la ziprasidona versus placebo en esta población de pacientes. La ziprasidona no está aprobada para el tratamiento de pacientes adultos mayores con psicosis relacionada con demencia.

#### Registros de mortalidad después de la comercialización.

Como cualquier otro antipsicótico IM, se han reportado muertes con el uso de ziprasidona IM, generalmente en pacientes con múltiples factores de riesgo. Aunque no se ha establecido una relación causal, ziprasidona IM debe utilizarse con precaución.

#### Priapismo

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

#### **Efectos sobre la capacidad para manejar y utilizar maquinaria**

Ziprasidona puede producir somnolencia. Los pacientes deben ser precavidos al operar maquinaria peligrosa, incluyendo automóviles, hasta estar razonablemente seguros de que ziprasidona no les afecta de manera adversa.

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

### **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 reciban ziprasidona, se les debe aconsejar el uso de algún método contraceptivo adecuado. Como la experiencia en humanos es limitada, no se recomienda la administración de ziprasidona durante el embarazo, a menos que el beneficio esperado para la madre supere el riesgo potencial para el feto. (Ver sección Precauciones en relación con efecto de carcinogénesis, mutagénesis, teratogénesis y sobre fertilidad)

#### Uso en la Lactancia

No existen estudios adecuados y bien controlados en mujeres en periodo de lactancia. Los datos limitados indican que ziprasidona y sus metabolitos activos se excretan en la leche materna en niveles

muy bajos. A las pacientes se les debe recomendar que eviten la lactancia, si están recibiendo ziprasidona.

Método anticonceptivo

A las mujeres en edad fértil en tratamiento con ziprasidona, se les debe aconsejar el uso de algún método anticonceptivo adecuado.

**8. REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS**

Reacciones adversas notificadas en los ensayos clínicos y en la experiencia después de la comercialización incluyen:

<b>Tabla 1. Reacciones Adversas al Medicamento</b>	
<b>Clasificación por órganos y sistemas</b>	<b>Reacciones Adversas al Medicamento</b>
Trastornos del Sistema Inmunológico	Hipersensibilidad*
Trastornos del Metabolismo y de la Nutrición	Disminución del apetito
Trastornos Psiquiátricos	Manía*, Hipomanía*, Trastornos psicóticos, Agitación, Insomnio*
Trastornos del Sistema Nervioso	Síndrome neuroléptico maligno*, Síndrome de la serotonina <sup>a</sup> , Discinesia tardía, Síncopa*, Distonía*, Trastorno extrapiramidal, Discinesia, Rigidez en rueda dentada, Acatisia, Temblor, Somnolencia, Dolor de cabeza, Mareos, Parálisis facial*
Trastornos del Oído y del Laberinto	Vertigo
Trastornos Cardíacos	Torsade de pointes <sup>tb</sup> , Taquicardia*, Bradicardia
Trastornos Vasculares	Embolismo venoso <sup>bt</sup> , Hipotensión ortostática*, Hipertensión, Hipotensión*, Sofocos
Trastornos Respiratorios, Torácicos y del Mediastino	Laringoespasmo <sup>D</sup>
Trastornos Gastrointestinales	Disfagia*, Vómito*, Edema en la lengua <sup>†</sup> , Náuseas, Constipación, Diarrea, Sequedad bucal
Trastornos de la Piel y Tejido subcutáneo	Reacción cutánea con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS)*, Angioedema*, Erupción*, Hiperhidrosis
Trastornos Renales y Urinarios	Disuria, Incontinencia urinaria*, Enuresis*
Trastornos del Sistema reproductor y las mamas	Priapismo*, Galactorrea*
Trastornos Generales y Condiciones en el sitio de aplicación	Astenia, Dolor en el sitio de inyección, Fatiga
*RAM identificadas después de la comercialización. †Actualización MedDRA a. Solo o en combinación con medicamentos serotoninérgicos b. Ver sección Precauciones Generales. D. Efecto distónico	

**9. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO**

**Fármacos Antiarrítmicos Clases IA y III** – Ver secciones Contraindicaciones y Precauciones Generales. Intervalo QT.

Uso Concomitante con Otros Fármacos que Prolongan el Intervalo QT – Ver sección Precauciones Generales, Intervalo QT.

Fármacos que Actúan en el SNC/Alcohol – Ver sección Precauciones Generales, Fármacos que Actúan en el SNC/Alcohol.

Todos los estudios de interacciones se han evaluado con ziprasidona por vía oral.

#### 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 dextroorfano.

Anticonceptivos orales – La administración de ziprasidona no da como resultado algún cambio significativo en la farmacocinética de los estrógenos (etinilestradiol, un sustrato del CYP3A4) o de los compuestos que contienen progesterona.

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

Unión a las proteínas – La ziprasidona se une extensamente 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 farmacológicas con la ziprasidona, explicadas por desplazamiento.

#### Efectos de Otros Fármacos sobre la Ziprasidona

Los datos *in vitro* y en animales indican que la ziprasidona puede ser un sustrato de la P-glicoproteína (P-gp). La relevancia *in vivo* para los seres humanos sigue siendo desconocida.

Ketoconazol (400 mg/día), es un potente inhibidor del CYP3A2, el cual también inhibe la P-gp, produjo un incremento de aproximadamente el 35% en la exposición a ziprasidona (ABC y C<sub>max</sub>). Estos se relacionan ya que la ziprasidona es un sustrato de CYP3A2 e inductor de CYP3A2 y P-gp la coadministración con inductores del CYP-3A4 y la P-gp, tales como la carbamazepina, rifampicina y hierba de San Juan, puede provocar una 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.

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

#### 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.

En los estudios de administración parenteral de la ziprasidona, no hubo hallazgos adversos relevantes para el uso clínico del producto.

#### Fertilidad

No existen estudios adecuados y bien controlados en mujeres y hombres expuestos a ziprasidona.

## 11. DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN:

La Ziprasidona IM es para uso intramuscular solamente. No se administre por vía intravenosa.

### Uso en Adultos

La dosis recomendada es 10 a 20 mg administrados según se requiera, hasta una dosis máxima de 40 mg por día. Las dosis de 10 mg pueden administrarse cada dos horas; las dosis de 20 mg se pueden administrar cada cuatro horas, hasta máximo de 40 mg/día.

No se ha estudiado la administración intramuscular de la ziprasidona por más de tres días consecutivos.

Si se indica un tratamiento prolongado, la administración intramuscular debe ser reemplazada por la administración oral de cápsulas de clorhidrato de ziprasidona, tan pronto como se considere clínicamente apropiado.

### Uso en Niños

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

### Uso en la Edad avanzada

No se ha establecido la seguridad y la eficacia en la edad avanzada (65 años y mayores).

### Uso en la Insuficiencia Renal

Como el excipiente ciclodextrina presente en ziprasidona para inyección intramuscular se excreta exclusivamente por el riñón, se debe administrar con precaución en pacientes con deterioro de la función renal. (Ver sección Propiedades Farmacocinéticas.)

### Uso en la Insuficiencia Hepática

En pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada, se debe considerar la administración de dosis bajas. No hay experiencia en pacientes con insuficiencia hepática severa, por lo que la ziprasidona se debe usar con precaución en ese grupo (Ver sección Propiedades Farmacocinéticas).

### Uso en Fumadores

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

## 12. MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL:

### Sobredosificación

No existe experiencia de sobredosis con ziprasidona para inyección intramuscular.

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

No existe un antídoto específico para ziprasidona. En los casos de sobredosificación aguda, se debe establecer y mantener una vía aérea y asegurarse de que existan ventilación y oxigenación adecuadas. 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.

## 13. PRESENTACIONES:

Caja de cartón con 1, 2 ó 3 frasco(s) ampula(s) de vidrio con 30 mg, diluyente(s) e instructivo.

Todas las presentaciones contienen ampollita(s) con 1.2 mL como diluyente.

#### 14. LEYENDAS DE PROTECCIÓN:

Literatura exclusiva para profesionales de la salud.  
No se deje al alcance de los niños.  
No se use en embarazo ni lactancia, ni en menores de 18 años.  
Venta bajo receta médica.  
No se administre por más de 3 días.  
No se administre si el cierre ha sido violado.  
No se administre si la solución no es transparente, si contiene partículas en suspensión o sedimentos  
Este medicamento puede producir somnolencia y afectar el estado de alerta, por lo que no debe conducir vehículos automotores ni maquinaria pesada durante su uso.

Reporte las sospechas de reacción adversa al correo:  
farmacovigilancia@cofepris.gob.mx y MEX.AEReporting@pfizer.com  
y al 01800 401 2002.

#### 15. NOMBRE Y DOMICILIO DEL LABORATORIO:

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

#### 16. NÚMERO DE REGISTRO DEL MEDICAMENTO:

**Registro Numero SSA: 346M2002 SSA IV**

® Marca Registrada

**Clave de IPP: 183300415D0115**  
**Fecha de aprobación: 14-Sep-2018**

<b>Para control Interno de Pfizer</b>	
<b>Elaboró:</b>	Ariadna Herrera
<b>Fecha de elaboración:</b>	22MAY18
<b>PCO que revisó:</b>	Janahara Howard
<b>Fecha de revisión:</b>	13-Junio-2018
<b>Médico que revisó :</b>	Alejandro Nenclares
<b>Fecha de revisión:</b>	04/Jun/2018
<b>Referencia:</b>	CDS 12-May-2018
<b>Motivo y descripción del cambio:</b>	Actualización de CDS en los rubros: 7.Precauciones generales, 8.Restricciones de uso durante el embarazo y la lactancia, 12. Precauciones en relación con efectos de carcinogénesis, mutagénesis, teratogénesis y sobre la fertilidad, 17.Leyendas de protección y 18.Nombre y domicilio del laboratorio.