



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° 5745

BUENOS AIRES, 06 SEP 2013

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-011280-12-1 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma PFIZER S.R.L., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada ZELDOX / CLORHIDRATO DE ZIPRASIDONA, Forma farmacéutica y concentración: CAPSULAS, 20 mg – 40 mg – 60 mg – 80 mg, aprobada por Certificado N° 49.538.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT N° 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT N° 6077/97.



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° **5745**

Que a fojas 330 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 425/10.

Por ello:

EL INTERVENTOR DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos presentado para la Especialidad Medicinal denominada ZELDOX / CLORHIDRATO DE ZIPRASIDONA, Forma farmacéutica y concentración: CAPSULAS, 20 mg - 40 mg - 60 mg - 80 mg, aprobada por Certificado N° 49.538 y Disposición N° 1315/01, propiedad de la firma PFIZER S.R.L., cuyos textos constan de fojas 242 a 304.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 1315/01 los prospectos autorizados por las fojas 242 a 262, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán en el Anexo I de la presente.

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° **5745**

disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 49.538 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

ARTICULO 4º. - Regístrese; por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los prospectos y Anexos, gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-011280-12-1

DISPOSICIÓN N°

5745

js

DR. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N°...5745 a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 49.538 y de acuerdo a lo solicitado por la firma PFIZER S.R.L., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: ZELDOX / CLORHIDRATO DE ZIPRASIDONA, Forma farmacéutica y concentración: CAPSULAS, 20 mg - 40 mg - 60 mg - 80 mg.-

9

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 1315/01.-

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-010628-00-2.-

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos.	Anexo de Disposición N° 3304/10.-	Prospectos de fs. 242 a 304, corresponde desglosar de fs. 242 a 262.-

El presente sólo tiene valor probatorio anexo al certificado de Autorización antes mencionado.

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma PFIZER S.R.L., Titular del Certificado de Autorización N° 49.538

MAA
2



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

en la Ciudad de Buenos Aires, a los días.....06 SEP 2013.....del mes
de.....

Expediente Nº 1-0047-0000-011280-12-1

DISPOSICIÓN Nº **5745**

js

Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

FWA

ORIGINAL

5745



PROYECTO DE PROSPECTO
ZELDOX, CÁPSULAS

PÁGINA 1 de 21

PROYECTO DE PROSPECTO
ZELDOX
CLORHIDRATO DE ZIPRASIDONA
Cápsulas

Venta bajo receta archivada

Industria Alemana

FORMULAS

ZELDOX Cápsulas

Cada cápsula contiene:

Clorhidrato de ziprasidona monohidrato (equivalente a ziprasidona base)	20 mg	40 mg	60 mg	80 mg
Lactosa monohidrato	66,10 mg	87,83 mg	131,74 mg	175,65 mg
Almidón de maíz pregelatinizado	10,0 mg	15,0 mg	22,5 mg	30,0 mg
Estearato de magnesio	1,25 mg	1,87 mg	2,81 mg	3,75 mg

DESCRIPCIÓN

ZELDOX se encuentra disponible como ZELDOX Cápsulas (clorhidrato de ziprasidona) para administración oral. Ziprasidona es un agente psicotrópico que no está relacionado químicamente con los agentes antipsicóticos fenotiazinas o butirofenonas.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Antipsicótico.

Código ATC: N05AE04

INDICACIONES

ZELDOX está indicado para el tratamiento de la esquizofrenia, como monoterapia para el tratamiento agudo de episodios maníacos o mixtos bipolares, y como complemento del litio o del valproato para el tratamiento de mantenimiento del trastorno bipolar (según DSM IV).

Cuando el médico tenga que decidir entre tratamientos alternativos disponibles para esta condición, deberá considerar que la ziprasidona puede prolongar el intervalo QT/QTc comparado con otras drogas antipsicóticas (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES). La prolongación del intervalo QTc está asociada como algunas otras drogas, a la posibilidad de causar "Torsada de Puntas" (Torsade de Pointes), taquicardia ventricular polimórfica potencialmente fatal, y muerte súbita. En muchos casos, esto llevaría a la conclusión de que se debería probar primero con otros medicamentos. Aún se desconoce si ziprasidona causa torsade de Pointes o aumenta el porcentaje de muerte súbita (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

Esquizofrenia

Ziprasidona está indicada para el tratamiento de la esquizofrenia (según DSM IV).

La eficacia de ziprasidona administrada por vía oral fue establecida en 4 ensayos controlados a corto plazo (4 a 6 semanas) en pacientes hospitalizados esquizofrénicos y en 1 ensayo de mantenimiento en pacientes hospitalizados esquizofrénicos, estables.

Trastorno Bipolar I

Ziprasidona está indicada como monoterapia para el tratamiento agudo de episodios maníacos o mixtos asociados con el trastorno bipolar I (según DSM IV). La eficacia de ziprasidona en manía aguda se estableció en 2 estudios de monoterapia de 3 semanas de duración en pacientes adultos.

ZELDOX está indicado como complemento del litio o del valproato para el tratamiento de mantenimiento del trastorno bipolar I. Se estableció la eficacia en un ensayo de mantenimiento realizado en pacientes adultos. La eficacia de ZELDOX como monoterapia para el tratamiento de mantenimiento del trastorno bipolar I no se ha evaluado sistemáticamente en ensayos clínicos controlados.

MGA

PHIZER S.R.L.
VERÓNICA P. SIMUNIC
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL

FARMACOLOGÍA CLÍNICA

Mecanismo de acción

El mecanismo de acción de ziprasidona, al igual que otros medicamentos eficaces para la esquizofrenia, se desconoce. Sin embargo, se piensa que la eficacia de esta droga para la esquizofrenia es mediada a través de una combinación del antagonismo de dopamina tipo 2 (D2) y de serotonina tipo 2 (5HT2). Al igual que con otras drogas que son eficaces para el trastorno bipolar, el mecanismo de acción de ziprasidona en el trastorno bipolar se desconoce.

Farmacodinamia

Ziprasidona tiene una elevada afinidad de unión *in vitro* con los receptores de dopamina D₂ y D₃, hacia los receptores de serotonina 5HT_{2A}, 5HT_{2C}, 5HT_{1A}, 5HT_{1D} y α_1 adrenérgicos (K_i de 4,8; 7,2; 0,4; 1,3; 3,4; 2 y 10 nM, respectivamente), y moderada afinidad para los receptores de histamina H₁ (K_i=47 nM). Se demostró que ziprasidona es un antagonista de los receptores D₂, 5HT_{2A} y 5HT_{1D} y un agonista del receptor 5HT_{1A}.

Ziprasidona inhibió la recaptación sináptica de serotonina y norepinefrina. No se manifestó ninguna afinidad en otros sitios de unión/receptor analizados, incluyendo al receptor colinérgico muscarínico (IC₅₀>1 μ M).

El antagonismo de otros receptores diferentes de la dopamina y de 5HT₂ con afinidades receptoras similares puede explicar algunos de los otros efectos colaterales y terapéuticos de ziprasidona. El antagonismo de ziprasidona de los receptores de histamina H₁ explica la somnolencia observada con esta droga. El antagonismo de ziprasidona de los receptores α_1 adrenérgicos explica la hipotensión ortostática observada con esta droga.

Farmacocinética

Farmacocinética oral

La actividad de ziprasidona se debe principalmente a la droga principal. La farmacocinética de las dosis múltiples de ziprasidona es proporcional a la dosis dentro del rango terapéutico propuesto, y la acumulación de ziprasidona es predecible dentro de la dosificación múltiple. La eliminación de ziprasidona se realiza principalmente a través del metabolismo hepático con una vida media terminal promedio de alrededor de 7 horas dentro del rango de dosis terapéutico indicado. Las concentraciones a un estado estable se logran dentro del margen de uno a tres días de la dosis. El clearance sistémico aparente medio es 7,5 mL/min/kg. No es probable que ziprasidona interfiera en el metabolismo de las drogas metabolizadas por las enzimas del citocromo P450.

Absorción: La ziprasidona se absorbe bien luego de la administración oral, alcanzando concentraciones plasmáticas pico de 6 a 8 horas. La biodisponibilidad absoluta de una dosis de 20 mg, bajo condiciones de alimentación, es de aproximadamente del 60%. La absorción de ziprasidona aumenta hasta dos veces con la presencia de alimentos.

Distribución: Ziprasidona tiene un volumen aparente medio de distribución de 1,5 L/kg. La unión a proteínas plasmáticas es mayor al 99%, uniéndose primariamente a la albúmina y a la α_1 ácido-glicoproteína. La unión a las proteínas plasmáticas *in vitro* de la ziprasidona no fue alterada por la warfarina ni el propranolol, dos drogas altamente unidas a las proteínas, tampoco ziprasidona alteró la unión de estas drogas en el plasma humano. De este modo, el potencial de las interacciones de las drogas con ziprasidona debido al desplazamiento, es mínimo.

Metabolismo y Eliminación: Ziprasidona tiene un extenso metabolismo después de su administración oral, con sólo una pequeña cantidad excretada en la orina (< 1%) o en las heces (< 4%) como fármaco sin cambios. Ziprasidona es eliminada principalmente por tres vías metabólicas con la formación de cuatro metabolitos circulantes principales, sulfóxido de benzisotiazol (SB), sulfona de SB, sulfóxido de ziprasidona y S-metil-dihidroziprasidona. Aproximadamente el 20% de la dosis es excretada en la orina, y cerca del 66% es eliminada en las heces. La ziprasidona sin cambios representa alrededor del 44% del material total relacionado con la droga, presente en el suero. Estudios *in vitro* en los que se utilizó fracciones subcelulares de hígado humano indican que S-metil-dihidroziprasidona se genera en dos pasos. Los datos indican que la reacción de la reducción es mediada por la aldehído oxidasa y la consiguiente metilación por medio de la tiol metil transferasa. Los estudios *in vitro* utilizando microsomas de hígado humano y enzimas recombinantes indican que CYP3A4 es el principal CYP que contribuye con el metabolismo oxidativo de la ziprasidona. CYP1A2 puede contribuir con una extensión mucho menor. En base a la abundancia *in vivo* de metabolitos excretados, menos de un tercio del clearance metabólico de ziprasidona es mediado por el citocromo P450 catalizado por la oxidación y aproximadamente dos tercios a través de la aldehído oxidasa. No se cuenta con inhibidores o inductores clínicamente relevantes de la aldehído oxidasa.

Farmacocinética intramuscular



Biodisponibilidad sistémica: La biodisponibilidad de ziprasidona administrada por vía intramuscular es 100%. Luego de la administración intramuscular de dosis simples, el pico de las concentraciones séricas ocurre típicamente a los 60 minutos aproximadamente luego de la dosis o más temprano y la vida media promedio ($T_{1/2}$) oscila de dos a cinco horas. La exposición se incrementa de modo relacionado con la dosis y después de tres días de administración intramuscular, se observa poca acumulación.

Metabolismo y eliminación: Aunque el metabolismo y la eliminación de ziprasidona IM no se han evaluado sistemáticamente, la vía intramuscular de administración no alteraría las vías metabólicas.

Poblaciones especiales

Efectos del sexo y la edad: En un estudio de dosis múltiples (8 días de tratamiento) con 32 individuos, no hubo diferencia en la farmacocinética de ziprasidona entre hombres y mujeres o entre los individuos (> 65 años) y jóvenes (18 a 45 años). Además, la evaluación farmacocinética de la población de los pacientes en ensayos controlados no ha revelado diferencias clínicamente significativas relacionadas con el sexo o la edad en la farmacocinética de ziprasidona. Por lo tanto, las modificaciones de las dosis por edad o sexo no se recomiendan.

Pacientes fumadores: En base a estudios *in vitro* en los que se utilizaron enzimas de hígado humano, la ziprasidona no es un sustrato de CYP1A2; por lo tanto, el fumar no tiene efectos sobre la farmacocinética de ziprasidona. Como consecuencia de estos resultados *in vitro*, la evaluación de la farmacocinética de la población no ha revelado ninguna diferencia significativa sobre la farmacocinética entre los fumadores y los no fumadores.

Insuficiencia renal: Dado que la ziprasidona es altamente metabolizada, con menos del 1% de la droga excretada sin cambio, no es probable que la insuficiencia renal sola tenga un impacto mayor sobre la farmacocinética de ziprasidona. La farmacocinética de ziprasidona luego de 8 días de 20 mg dos veces por día fue similar entre los individuos con varios grados de insuficiencia renal (n=27), e individuos con función renal normal, indicando que no se requiere ajuste de dosis basado en el grado de insuficiencia renal. Ziprasidona no se remueve a través de la hemodiálisis.

Insuficiencia hepática: Dado que la ziprasidona es fundamentalmente eliminada a través del hígado, la presencia de insuficiencia hepática podría aumentar el área bajo la curva (AUC) de ziprasidona; un estudio de dosis múltiples de 20 mg dos veces por día durante 5 días en individuos (n=13) con cirrosis clínicamente significativa (Childs-Pugh Clases A y B) reveló un aumento en la AUC₀₋₁₂ del 13% y del 34% en Childs-Pugh Clases A y B, respectivamente, comparado con un grupo control (n=14). Se observó una vida media de 7,1 horas en individuos con cirrosis comparado con 4,8 horas en el grupo control.

POSOLOGIA Y MODO DE ADMINISTRACION

Esquizofrenia

Selección de dosis

ZELDOX Cápsulas debe administrarse con una dosis inicial diaria de 20 mg dos veces por día con las comidas. En algunos pacientes, la dosificación diaria puede ajustarse en forma subsecuente en base al estado clínico individual hasta 80 mg dos veces por día. Los ajustes de dosis, si se indican, deberían realizarse generalmente a intervalos no menores a 2 días, dado que el estado estable se logra dentro de 1 a 3 días. Para asegurar el uso de la dosis efectiva más baja, en general se debería observar la mejoría de los pacientes durante varias semanas antes de aumentar el ajuste de dosis.

La eficacia en la esquizofrenia se demostró en una dosis que osciló de 20 a 100 mg dos veces por día en ensayos clínicos controlados contra placebo a corto plazo. Hubo tendencia a la dosis-respuesta dentro del rango de 20 a 80 mg dos veces por día, pero los resultados no fueron constantes. En general, no se recomienda un aumento a una dosis mayor que 80 mg dos veces por día. La seguridad de las dosis por encima de 100 mg dos veces por día no se ha evaluado sistemáticamente en ensayos clínicos.

Tratamiento de Mantenimiento

Si bien no se cuenta con evidencia para contestar durante cuánto tiempo un paciente tratado con ziprasidona debería continuar la misma, un estudio de mantenimiento realizado en pacientes que habían permanecido sintomáticamente estables y que luego fueron randomizados para continuar recibiendo ziprasidona o para recibir placebo demostraron un retraso en el tiempo transcurrido hasta la recaída en los pacientes que recibían ZELDOX. No se demostró ningún beneficio adicional con dosis por encima de 20 mg dos veces por día. Los pacientes deben ser evaluados periódicamente para determinar la necesidad de continuar con el tratamiento.

MGA



PFIZER S.R.L.

VERÓNICA P. SIMUNIC

CO-DIRECTORA TÉCNICA

APODERADA LEGAL

Trastorno Bipolar I**Tratamiento agudo de episodios maníacos o mixtos****Selección de dosis**

La administración de ziprasidona por vía oral debe iniciarse con una dosis diaria de 40 mg dos veces por día con las comidas. La dosis puede luego aumentarse a 60 mg u 80 mg dos veces por día en el segundo día del tratamiento y posteriormente ajustarla en base a la tolerancia y eficacia dentro del rango 40 - 80 mg dos veces por día. En los ensayos clínicos con dosis flexibles, la dosis diaria media administrada fue de aproximadamente 120 mg.

Tratamiento de Mantenimiento (como complemento del litio o del valproato)

Se debe continuar el tratamiento con la misma dosis en la que el paciente estaba inicialmente estabilizado, dentro del rango de 40 mg a 80 mg dos veces por día con alimentos. Se debe volver a evaluar a los pacientes periódicamente para determinar la necesidad de tratamiento de mantenimiento.

Dosificación en poblaciones especiales

Oral: No es generalmente necesario efectuar ajustes de dosis en base a la edad, el sexo, la raza o insuficiencia hepática o renal. Zeldox no está aprobado para uso en niños y/o adolescentes.

CONTRAINDICACIONES**Prolongación del intervalo QT**

Debido a la prolongación del intervalo QT relacionado con la dosis de ziprasidona y la conocida asociación de arritmias fatales con la prolongación del QT por medio de otros medicamentos, ziprasidona se encuentra contraindicada:

- en pacientes con antecedentes de prolongación del QT (incluyendo síndrome QT largo congénito),
- en pacientes con infarto de miocardio agudo reciente,
- en pacientes con insuficiencia cardíaca descompensada.

Los estudios de farmacocinética/farmacodinamia entre ziprasidona y otras drogas que prolongan el intervalo de QT no han sido realizados. Un efecto aditivo de ziprasidona y otras drogas que prolongan el intervalo de QT no puede excluirse. Por lo tanto, ziprasidona no debe administrarse con:

- dofetilida, sotalol, quinidina, otros antiarrítmicos de Clases Ia y III, mesoridazina, tioridazina, clorpromazina, droperidol, pimozida, esparfloxacina, gatifloxacina, moxifloxacina, halofantrina, mefloquina, pentamidina, trióxido de arsénico, acetato de levometadilo, mesilato de dolasetrón, probucol o tacrolimo.
- otras drogas que han demostrado la prolongación del QT como uno de sus efectos farmacocinéticos y que tienen descripto a este efecto en la información completa para prescribir como una contraindicación o como una advertencia resaltada o aclarada (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

Hipersensibilidad

Ziprasidona se encuentra contraindicada en individuos con hipersensibilidad conocida al producto.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**Aumento de Mortalidad en Pacientes Ancianos con Psicosis relacionada a Demencia**

Los pacientes ancianos con psicosis relacionada a demencia tratados con drogas antipsicóticas tienen un mayor riesgo de muerte. ZELDOX (ziprasidona) no está aprobada para el tratamiento de los pacientes con psicosis relacionada a demencia (ver recuadro de ADVERTENCIA).

ADVERTENCIA**Aumento de Mortalidad en Pacientes Ancianos con Psicosis relacionada a Demencia**

Los pacientes ancianos con psicosis relacionada a demencia en tratamiento con drogas antipsicóticas tienen un mayor riesgo de muerte. Los análisis de 17 estudios clínicos controlados con placebo (duración modal de 10 semanas), realizados mayormente en pacientes tratados con drogas antipsicóticas atípicas, revelaron un riesgo de muerte de entre 1,6 a 1,7 veces mayor en los pacientes tratados con droga que el riesgo de muerte visto en los pacientes tratados con placebo. Durante el curso de un estudio clínico controlado de 10 semanas, la tasa de muerte en los pacientes tratados con drogas antipsicóticas típicas fue de alrededor del

LARA

4,5% comparado a la tasa de alrededor del 2,6% en el grupo placebo. Aunque las causas de muerte fueron variadas, la mayoría de las muertes parecen ser de origen cardiovascular (por ejemplo: falla cardíaca, muerte súbita) o infeccioso (por ejemplo: neumonía). Los estudios observacionales sugieren que, tal como sucede con las drogas antipsicóticas atípicas, el tratamiento con antipsicóticos convencionales puede aumentar la mortalidad. No se ha establecido con certeza en qué medida el aumento de la mortalidad registrado en los estudios observacionales puede atribuirse a la droga antipsicótica o a alguna(s) característica(s) de los pacientes. ZELDOX (ziprasidona) no está aprobada para el tratamiento de pacientes con psicosis relacionada a demencia (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

Prolongación del QT y Riesgo de Muerte Súbita

El uso combinado de ziprasidona con otras drogas que prolongan el intervalo QTc está contraindicado (ver CONTRAINDICACIONES, y ver Interacciones Medicamentosas en ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES). Además, los médicos deben estar atentos a la identificación de otras drogas que se han observado constantemente por prolongar el intervalo QTc. Tales drogas no deben prescribirse con ziprasidona. Ziprasidona también debe evitarse en pacientes con síndrome "QT largo congénito" y en pacientes con antecedentes de arritmias cardíacas (ver CONTRAINDICACIONES).

Se realizó un estudio que comparó directamente el efecto de prolongación QT / QTc de ziprasidona administrada por vía oral con otras drogas efectivas en el tratamiento de la esquizofrenia. En la primera fase del ensayo, los ECGs se practicaron al momento de la concentración plasmática máxima cuando la droga fue administrada sola. En la segunda fase del ensayo, los ECGs se obtuvieron al momento de la concentración plasmática máxima mientras la droga era co-administrada con un inhibidor del CYP4503A4 encargado del metabolismo de la droga.

En la primera fase del estudio, el cambio medio en el QTc inicial se calculó para cada droga usando una corrección basada en la muestra que remueve el efecto de la frecuencia cardíaca sobre el intervalo QT. El incremento medio en el QTc inicial de ziprasidona osciló aproximadamente de 9 a 14 mseg, mayor que para cuatro de las drogas de comparación (risperidona, olanzapina, quetiapina y haloperidol), pero fue aproximadamente 14 mseg menor que la prolongación observada en tioridazina.

En la segunda fase del estudio, el efecto de ziprasidona sobre la extensión QTc no aumentó por la presencia del inhibidor metabólico (ketoconazol 200 mg dos veces por día).

En ensayos controlados contra placebo, ziprasidona administrada por vía oral aumentó el intervalo QTc comparado con placebo por aproximadamente 10 mseg con la dosis diaria más alta recomendada de 160 mg. En ensayos clínicos con ziprasidona administrada por vía oral, los electrocardiogramas de los pacientes 2/2988 (0,06%) que recibieron ZELDOX y de los pacientes 1/440 (0,23%) que recibieron placebo revelaron intervalos QTc que excedían el umbral potencialmente y clínicamente relevante de 500 mseg. En los pacientes tratados con ziprasidona, ningún caso indicó un rol de esta droga. Un paciente tuvo un antecedente de QTc prolongado y una medición en el chequeo de 489 mseg; el QTc fue 503 mseg durante el tratamiento con ziprasidona. El otro paciente tuvo un QTc de 391 mseg al final del tratamiento con la misma y al cambiar a tioridazina experimentó mediciones del QTc de 518 y 593 mseg.

Algunas drogas que prolongan el intervalo QT / QTc han sido asociadas a la incidencia de torsade de pointes y con muerte súbita sin explicación. La relación de la prolongación del QT con torsade de pointes es más clara para los aumentos mayores (20 mseg y mayores) pero es posible que las prolongaciones QT / QTc puedan también aumentar el riesgo, o aumentarlo en los individuos propensos. Aunque no se ha observado la torsade de pointes en asociación con el uso de ziprasidona en los estudios previos a la comercialización y la experiencia es muy limitada para descartar un aumento del riesgo, ha habido escasos reportes posteriores a la comercialización (en presencia de múltiples factores confundidores), (ver REACCIONES ADVERSAS).

En pacientes voluntarios, se realizó un estudio que evaluó el efecto de prolongación del QT / QTc de ziprasidona administrada por vía intramuscular, con haloperidol intramuscular como control. En el ensayo, los ECGs se obtuvieron al momento de la concentración plasmática máxima luego de dos inyecciones de ziprasidona (20 mg luego 30 mg) o haloperidol (7,5 mg luego 10 mg) dadas con cuatro horas de diferencia una de otra. Se debe observar que la dosis de 30 mg de ziprasidona administrada por vía intramuscular es un 50% más alta que la dosis terapéutica recomendada. El cambio medio del QTc desde el inicio se calculó para cada droga, usando una corrección en base a una muestra que quita el efecto de la frecuencia cardíaca sobre el intervalo QT. El aumento medio en el QT desde el inicio en ziprasidona fue de 4,6 mseg luego de la primera inyección y de 12,8 mseg luego de la segunda. El aumento medio en el QTc desde el inicio con haloperidol fue de 6,0 mseg luego de la primera inyección y 14,7 mseg luego de la segunda. En este estudio, ningún paciente tuvo un intervalo QTc que superara 500 mseg.

Al igual que con cualquier otro medicamento antipsicótico y placebo, se han informado muertes súbitas sin explicación en pacientes que estaban tomando ziprasidona con dosis recomendadas. La experiencia antes de la comercialización en ziprasidona no indicó riesgos excesivos de mortalidad al comparar ziprasidona con otros medicamentos antipsicóticos o placebo, aunque la extensión de la exposición fue limitada, especialmente para los medicamentos usados como controles activos y placebo. Sin embargo, la mayor prolongación del segmento QTc con ziprasidona comparada con otros medicamentos antipsicóticos aumenta la posibilidad de que el riesgo de muerte súbita pueda ser mayor con ziprasidona que con otros medicamentos disponibles para el tratamiento de la esquizofrenia. Esta posibilidad necesita ser considerada al decidir entre los medicamentos alternativos (ver INDICACIONES Y USO).

Ciertas circunstancias pueden aumentar el riesgo de la aparición de torsade de pointes y / o muerte súbita en asociación con el uso de medicamentos que prolonguen el intervalo QTc, incluyendo (1) bradicardia; (2) hipocalcemia o hipomagnesemia; (3) el uso concomitante de otros medicamentos que prolongan el intervalo QTc; y (4) la presencia de la prolongación congénita del intervalo QT.

Se recomienda que los pacientes que se consideren para el tratamiento con ziprasidona que tienen riesgo de tener alteraciones de electrolitos significativas, hipocalcemia en particular, tengan un potasio sérico y mediciones de magnesio en el inicio. La hipocalcemia (y / o hipomagnesemia) puede aumentar el riesgo de prolongación del QT y arritmia. La hipocalcemia puede ser el resultado de la terapia con diuréticos, diarrea y otras causas. Los pacientes con potasio y / o magnesio sérico bajos deben ser nivelados con electrolitos antes de proceder con el tratamiento. Es esencial monitorear los electrolitos séricos periódicamente en pacientes para quienes la terapia con diuréticos es introducida durante el tratamiento con ziprasidona. Los intervalos QTc persistentemente prolongados también pueden aumentar el riesgo de prolongación mayor y de arritmia, pero no está claro si las mediciones del ECG en los chequeos de rutina son efectivas para detectar tales pacientes. Más precisamente, la ziprasidona debe evitarse en pacientes con antecedentes de enfermedades cardiovasculares importantes, por ejemplo, prolongación del QT, infarto agudo del miocardio, insuficiencia cardíaca descompensada o arritmia cardíaca. La ziprasidona debe interrumpirse en los pacientes que tienen constantes mediciones QTc >500 mseg. En los pacientes que están tomando ziprasidona que experimentaron síntomas que pudieran indicar la aparición de torsades de pointes, por ejemplo, mareos, palpitaciones o síncope, el médico debe iniciar una mayor evaluación, por ejemplo, el monitoreo con Holter puede ser útil.

Síndrome Neuroléptico Maligno (SNM)

Un complejo de síntomas potencialmente fatal conocido como Síndrome Neuroléptico Maligno (SNM) ha sido reportado en asociación con el uso de medicamentos antipsicóticos. Las manifestaciones clínicas del SNM comprenden hiperpirexia, rigidez muscular, alteración del estado mental y evidencia de inestabilidad autonómica (pulso o presión arterial irregulares, taquicardia, diaforesis y arritmia cardíaca). Algunos signos adicionales pueden incluir la elevación de la creatinina fosfoquinasa, mioglobulinuria (rabdomiólisis) e insuficiencia renal aguda.

La evaluación diagnóstica de los pacientes con este síndrome es complicada. Al llegar a un diagnóstico, es importante excluir los casos donde la presentación clínica incluya tanto a la enfermedad médica seria (por ejemplo, neumonía, infección sistémica, etc.) como los signos o síntomas extrapiramidales (EPS) tratados incorrectamente o sin tratamiento. Otras consideraciones importantes en el diagnóstico diferencial incluyen la toxicidad anticolinérgica central, golpe de calor, fiebre medicamentosa, patología del Sistema Nervioso Central (SNC) primario.

El manejo del SNM deberá incluir: (1) la discontinuación inmediata de los medicamentos antipsicóticos y otros medicamentos que no son esenciales para la terapia concurrente; (2) tratamiento sintomático intensivo y monitoreo médico; y (3) tratamiento de cualquier problema médico serio concomitante para el cual se encuentran disponibles tratamientos específicos. No hay un acuerdo general acerca de los regímenes de tratamiento farmacológicos específicos para el SNM.

Si un paciente requiere un tratamiento de un medicamento antipsicótico luego de la recuperación del SNM, la reintroducción potencial de la terapia del medicamento debe ser cuidadosamente considerada. Al paciente se lo debe monitorear con cuidado dado que se ha informado recurrencias del SNM.

Disquinesia Tardia

Un síndrome de movimientos disquinéticos, involuntarios y potencialmente irreversibles pueden desarrollarse en pacientes que estén bajo tratamiento con medicamentos antipsicóticos. Aunque la prevalencia del síndrome parece ser mayor en los ancianos, especialmente las mujeres ancianas, es imposible confiar en adelantarse a

1008

decir, al comienzo del tratamiento con un antipsicótico, cuáles pacientes tienen posibilidades de desarrollar el síndrome. Se desconoce si los medicamentos antipsicóticos difieren en su potencial para causar disquinesia tardía.

El riesgo de desarrollar disquinesia tardía y la probabilidad de que se vuelva irreversible se cree que aumenta con la duración del tratamiento y la dosis acumulativa total de los medicamentos antipsicóticos administrados al paciente. Sin embargo, el síndrome puede desarrollarse luego de períodos de tratamiento relativamente breves con dosis bajas, aunque mucho menos comúnmente.

Se desconoce el tratamiento para casos establecidos de disquinesia tardía, aunque el síndrome puede aliviarse, parcial o completamente, si el tratamiento antipsicótico se retira. Sin embargo, el tratamiento antipsicótico mismo puede ocultar (u ocultar parcialmente) los signos o síntomas del síndrome y de este modo puede enmascarar posiblemente el proceso subyacente. Se desconoce el efecto que la ocultación sintomática tiene en el curso del síndrome a largo plazo.

Dadas estas consideraciones, la ziprasidona debe prescribirse en una manera que sea la forma más posible de minimizar la aparición de disquinesia tardía. El tratamiento antipsicótico crónico debe generalmente estar reservado para los pacientes que sufren de una enfermedad crónica que (1) es conocida por responder a medicamentos antipsicóticos, y (2) para quienes, los tratamientos alternativos igualmente efectivos pero potencialmente menos dañinos no se encuentran disponibles o no son adecuados. En pacientes que no requieran tratamiento crónico, se debe buscar la dosis más pequeña y la duración de tratamiento más corta que produzca una respuesta clínica satisfactoria. La necesidad de tratamiento continuo debe ser re-evaluada periódicamente.

Si los signos o síntomas de disquinesia tardía aparecen en un paciente con ziprasidona, se deberá considerar la discontinuación del tratamiento. Sin embargo, algunos pacientes pueden requerir el tratamiento con ziprasidona a pesar de la presencia del síndrome.

Hiperglucemia y Diabetes Mellitus

En pacientes tratados con antipsicóticos atípicos se ha informado hiperglucemia, en algunos casos extrema y asociada con cetoacidosis o coma hiperosmolar o muerte. Ha habido pocos informes de hiperglucemia o diabetes en pacientes tratados con ZELDOX. Aunque menos pacientes han sido tratados con ZELDOX, se desconoce si esta experiencia más limitada es la única razón para la escasez de dichos informes. La evaluación de la relación entre el uso antipsicótico atípico y las anormalidades de glucosa es complicada por la posibilidad de un riesgo de diabetes mellitus aumentado en pacientes con esquizofrenia y una incidencia aumentada de diabetes mellitus en la población en general. Dadas estas confusiones, la relación entre el uso antipsicótico atípico y los episodios adversos relacionados con la diabetes no se comprende completamente. Sin embargo, los estudios epidemiológicos, que no incluyeron ZELDOX, indican un riesgo aumentado de reacciones adversas relacionadas con hiperglucemia emergente del tratamiento en pacientes tratados con antipsicóticos atípicos incluidos en estos estudios. Debido a que ZELDOX no era comercializado en el momento en que estos estudios se estaban realizando, se desconoce si ZELDOX está asociado con este riesgo aumentado. Las estimaciones de riesgo precisas para estas reacciones adversas relacionadas con la hiperglucemia en pacientes tratados con antipsicóticos atípicos no se encuentran disponibles.

Los pacientes con un diagnóstico de diabetes mellitus establecido que comienzan con antipsicóticos atípicos deben ser monitoreados regularmente en búsqueda de un control de glucosa empeorado. Los pacientes con factores de riesgo de diabetes mellitus (por ejemplo, obesidad, antecedentes familiares con diabetes) que están comenzando un tratamiento con antipsicóticos atípicos deben realizarse pruebas de glucosa en sangre en ayunas al comienzo del tratamiento y periódicamente durante éste. Todo paciente tratado con antipsicóticos atípicos deben ser monitoreados en búsqueda de síntomas de hiperglucemia incluyendo polidipsia, poliuria, polifagia y debilidad. Los pacientes que desarrollen síntomas de hiperglucemia durante el tratamiento con antipsicóticos atípicos deben realizarse pruebas de glucosa en sangre en ayunas. En algunos casos, la hiperglucemia se resolvió cuando el antipsicótico atípico fue discontinuado; sin embargo, algunos pacientes requirieron una continuidad del tratamiento para la diabetes a pesar de la discontinuidad del medicamento que se supone causa el problema.

Rash

En los estudios realizados antes de la comercialización con ziprasidona, alrededor del 5% de los pacientes desarrollará rash y / o urticaria, con discontinuidad del tratamiento en alrededor de un sexto de los casos. La aparición de rash se relacionó con la dosis de ziprasidona, aunque el hallazgo podría también ser explicado a través del tiempo de exposición más largo en los pacientes con dosis más altas. Varios pacientes con rash tuvieron signos y síntomas de enfermedades sistémicas asociadas, por ejemplo, recuento de glóbulos blancos

MGA

DAZER S.R.L.
VERÓNICA P. SIMUNIC
CO-DIRECTORA TECNICA
APODERADA LEGAL

elevado. La mayoría de los pacientes rápidamente mejoró con el tratamiento complementario con antihistamínicos o esteroides y / o con discontinuidad de ziprasidona, y todos los pacientes que experimentaron estos eventos informaron una recuperación completa. Ante la aparición de rash en la cual una etiología alternativa no puede ser identificada, ziprasidona debe interrumpirse.

Hipotensión Ortostática

Ziprasidona puede provocar hipotensión ortostática asociada con mareos, taquicardia y, en algunos pacientes, síncope, especialmente durante el inicio del período de la titulación de la dosis, probablemente reflejando propiedades antagonistas adrenérgicas α_1 . En el 0,6% de los pacientes tratados con ziprasidona se informó síncope.

Ziprasidona debe ser usada con especial cuidado en los pacientes con enfermedad cardiovascular conocida (antecedentes de infarto de miocardio o de enfermedad cardíaca isquémica, insuficiencia cardíaca o anomalías de la conducción), enfermedad cerebro vascular o condiciones que predispondrían a los pacientes a la hipotensión (deshidratación, hipovolemia y tratamiento con medicamentos antihipertensivos).

Leucopenia, Neutropenia y Agranulocitosis

En ensayos clínicos y en la experiencia posterior a la comercialización, se han informado eventos de leucopenia/neutropenia relacionados temporalmente con agentes antipsicóticos. También se ha informado agranulocitosis (incluidos casos mortales). Entre los posibles factores de riesgo de leucopenia/neutropenia se incluyen recuento leucocitario bajo preexistente y antecedentes de leucopenia/neutropenia inducida por fármacos. A los pacientes con un recuento leucocitario bajo preexistente o con antecedentes de leucopenia/neutropenia inducida por fármacos se les debe monitorear el hemograma completo con frecuencia durante los primeros meses del tratamiento y deben discontinuar el tratamiento con ziprasidona ante la aparición del primer signo de disminución del recuento leucocitario en ausencia de otros factores causales.

Los pacientes con neutropenia deben ser monitoreados cuidadosamente para detectar fiebre u otros síntomas o signos de infección y deben recibir tratamiento inmediatamente si se presentan dichos síntomas o signos. Los pacientes con neutropenia grave (recuento absoluto de neutrófilos $<1000/\text{mm}^3$) deben discontinuar el tratamiento con ziprasidona, y se debe hacer un seguimiento de su recuento leucocitario hasta la recuperación.

Convulsiones

Durante los ensayos clínicos, las convulsiones ocurrieron en el 0,4% de los pacientes tratados con ziprasidona. Hubo factores confusos que pudieron haber contribuido a la aparición de las convulsiones en muchos de estos casos. Al igual que muchos otros medicamentos antipsicóticos, ziprasidona debe ser usada con cuidado en pacientes con antecedentes de convulsiones o con condiciones que potencialmente disminuyen el umbral de las convulsiones, por ejemplo, demencia tipo Alzheimer. Las condiciones que disminuyen el umbral de las convulsiones pueden ser más frecuentes en una población de 65 años de edad o mayor.

Hiperprolactinemia

Al igual que otras drogas que antagonizan los receptores dopamina D_2 , ziprasidona eleva los niveles de prolactina en los humanos. Los niveles de prolactina también fueron observados en los estudios de animales con este compuesto, y fueron asociados con un aumento de neoplasia de la glándula mamaria en ratones; no se observó ningún efecto similar en ratas (ver Carcinogénesis). Los experimentos de cultivo de tejido indican que aproximadamente un tercio del cáncer de mama en los humanos dependen de la prolactina *in vitro*, un factor de potencial importancia si la prescripción de estos medicamentos se contempla en una paciente con cáncer de mama detectado previamente. Aunque los trastornos tales como galactorrea, amenorrea, ginecomastia e impotencia han sido informados con los compuestos que elevan la prolactina, la importancia clínica de los niveles de prolactina séricos elevados se desconoce en la mayoría de las pacientes. Los estudios clínicos y los epidemiológicos realizados hasta la fecha no han demostrado una asociación con la administración crónica de esta clase de drogas y la génesis de tumores en los humanos; la prueba disponible se considera muy limitada para ser conclusiva en este momento.

Potencial para Alteración Motora y Cognitiva

La somnolencia fue una reacción adversa informada con frecuencia en los pacientes tratados con ziprasidona. En los ensayos controlados contra placebo de 4 a 6 semanas, la somnolencia fue reportada en el 14% de los pacientes con ziprasidona comparada con un 7% de los pacientes con placebo. La somnolencia llevó a la

MGA



PFIZER S.R.L.
VERÓNICA P. SIMUNIC
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL



discontinuidad en el 0,3% de los pacientes en los ensayos clínicos a corto plazo. Dado que la ziprasidona tiene el potencial para afectar el juicio, el pensamiento o las habilidades motoras, los pacientes deben tener cuidado al realizar actividades que requieran alerta mental, tales como operar un vehículo con motor (incluyendo automóviles) u operar una máquina peligrosa hasta que ellos estén muy seguros de que el tratamiento con ziprasidona no los afecta contrariamente.

Priapismo

Un caso de priapismo fue informado en la base de datos luego de la comercialización. Si bien la relación del episodio con el uso de la ziprasidona no se ha establecido todavía, otras drogas con efectos bloqueantes alfa - adrenérgicos han sido informadas de provocar priapismo, y es posible que la ziprasidona pueda compartir esta capacidad. Los priapismos severos pueden requerir intervención quirúrgica.

Regulación de la temperatura corporal

Aunque no se informó en los ensayos con ziprasidona antes de la comercialización, la interrupción de la capacidad corporal para reducir la temperatura corporal central se ha atribuido a los agentes antipsicóticos. Se aconseja cuidado al prescribir la ziprasidona en pacientes que experimentarán condiciones que podrían contribuir con una elevación en la temperatura corporal central, por ejemplo, ejercicio extenuante, exposición al calor extremo, al recibir medicamentos en forma concomitante con actividad anticolinérgica, o al estar expuesto a una deshidratación.

Disfagia

La dismotilidad y aspiración esofágica se han asociado con el uso antipsicótico de la droga. La neumonía por aspiración es una causa común de morbilidad y mortalidad en los pacientes mayores, en particular aquellos con demencia tipo Alzheimer. La ziprasidona y otras drogas antipsicóticas deben usarse con cuidado en los pacientes con riesgo de neumonía por aspiración. (Ver recuadro de ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, Aumento de Mortalidad en Pacientes Ancianos con Psicosis relacionada a Demencia).

Suicidio

La posibilidad de intento de suicidio es inherente en la enfermedad psicótica o de trastorno bipolar, y una supervisión de cerca en los pacientes de alto riesgo debe ser acompañada con una terapia de medicamentos. Las prescripciones de ziprasidona deberían ser en la cantidad más pequeña de cápsulas de acuerdo con el buen manejo del paciente para reducir el riesgo de sobredosis.

Uso en pacientes con enfermedades concomitantes

La experiencia clínica con ziprasidona en pacientes con ciertas enfermedades sistemáticas concomitantes (ver Insuficiencia Renal e Insuficiencia Hepática en FARMACOLOGÍA CLÍNICA, Poblaciones Especiales) es limitada. La ziprasidona no se ha evaluado o usado en ninguna cantidad apreciable de pacientes con antecedentes recientes de infarto de miocardio o enfermedad coronaria inestable. Los pacientes con estos diagnósticos fueron excluidos de los estudios clínicos antes de la comercialización. Debido al riesgo de la prolongación QTc e hipotensión ortostática con ziprasidona, se debe observar el cuidado en los pacientes cardíacos (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, Prolongación QTc e Hipotensión Ortostática).

Pruebas de Laboratorio

En los pacientes que se consideren para el tratamiento con ziprasidona y que están en riesgo de padecer disturbios significativos de electrolitos deberán realizarse mediciones de magnesio y potasio séricos al inicio. El magnesio y potasio séricos bajos deben nivelarse antes de proceder al tratamiento. Los pacientes que comienzan con diuréticos durante la terapia con ziprasidona necesitan un monitoreo periódico de magnesio y potasio séricos. La ziprasidona debe interrumpirse en los pacientes que se les descubre que tienen mediciones persistentes de QTc > 500 msec (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

Interacciones Medicamentosas

Las interacciones medicamentosas pueden ser farmacodinámicas (efectos farmacológicos combinados) o farmacocinéticas (alteración de los niveles plasmáticos). Los riesgos de usar ziprasidona en combinación con otras drogas se han evaluado como se describe a continuación. Todos los estudios de interacciones se han

1000

realizado con ziprasidona administrada por vía oral. Sobre la base del antecedente farmacodinámico y farmacocinético de ziprasidona, las interacciones que podrían ser anticipadas:

Vía metabólica

Aproximadamente dos tercios de la ziprasidona es metabolizada a través de la vía de reducción por la aldehído oxidasa. No se conocen los inhibidores o inductores clínicamente relevantes de la aldehído oxidasa. Menos de un tercio de la depuración metabólica de ziprasidona es mediado por la oxidación del citocromo P450 catalizado.

Estudios *in vitro*

Un estudio de inhibición enzimática *in vitro* que utilizó microsomas de hígado humano demostró que ziprasidona tenía poco efecto inhibitorio sobre CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 y CYP3A4, y por lo tanto no interferiría con el metabolismo de las drogas principalmente metabolizadas por estas enzimas. Existe un potencial bajo de interacciones medicamentosas con ziprasidona debido al desplazamiento (Ver Farmacología Clínica).

Interacciones farmacodinámicas

Ziprasidona no debe ser usada con ninguna otra droga que prolongue el intervalo QT (ver CONTRAINDICACIONES). Dado los efectos primarios de ziprasidona en el SNC (Sistema Nervioso Central), se debe tener cuidado cuando se toma en combinación con otras drogas de acción central.

Debido a su potencial de inducir hipotensión, la ziprasidona puede aumentar los efectos de ciertos agentes antihipertensivos.

La ziprasidona puede antagonizar los efectos de los agonistas dopaminérgicos y levodopa.

Interacciones Farmacocinéticas

Efecto de otras drogas sobre Ziprasidona

Carbamazepina: La carbamazepina es un inductor de CYP3A4; la administración de 200 mg dos veces por día durante 21 días produjo una disminución aproximada del 35% en el AUC de ziprasidona. Este efecto puede ser mayor cuando se administran dosis más altas de carbamazepina.

Ketoconazol: El ketoconazol, un potente inhibidor de CYP3A4, con dosis de 400 mg una vez por día durante 5 días, produjo un incremento del AUC y Cmax de ziprasidona en un 35 - 40%. Se supone que otros inhibidores de CYP3A4 tendrían los mismos efectos.

Cimetidina: La cimetidina con una dosis de 800 mg una vez por día durante 2 días no afectó la farmacocinética de ziprasidona.

Antiácidos: La administración conjunta de 30 mL de antiácidos con ziprasidona no afectó la farmacocinética de ziprasidona.

Efectos de Ziprasidona sobre otras Drogas

Litio: La administración de ziprasidona con dosis de 40 mg dos veces por día en forma combinada con litio 450 mg dos veces por día durante 7 días no afectó el nivel de estado estable o el clearance renal de litio. La dosificación de ziprasidona combinada con litio, en un ensayo de mantenimiento en pacientes con trastorno bipolar, no afectó los niveles medios terapéuticos de litio.

Anticonceptivos orales: Estudios *in vivo* no revelaron ningún efecto de ziprasidona sobre la farmacocinética del estrógeno o progesterona. La administración de ziprasidona con una dosis de 20 mg dos veces por día no afectó la farmacocinética de los anticonceptivos administrados por vía oral en forma concomitante, etinil estradiol (0,03 mg) y levonorgestrel (0,15 mg).

Dextrometorfano: En consistencia con los resultados *in vitro*, un estudio en voluntarios sanos demostró que la ziprasidona no altera el metabolismo de dextrometorfano, un sustrato modelo de CYP2D6, de su principal metabolito, dextrorfano. No hubo cambios estadísticamente significativos en la relación urinaria dextrometorfano/dextrorfano.

Valproato: Es poco probable que se produzca una interacción farmacocinética de ziprasidona con valproato a causa de la falta de vías metabólicas comunes a los dos fármacos. La ziprasidona administrada en forma complementaria con valproato en un ensayo de mantenimiento en pacientes bipolares no afectó los niveles medios terapéuticos de valproato.

Otros tratamientos farmacológicos concomitantes: Además, el análisis de la farmacocinética de la población de pacientes esquizofrénicos que se incluyeron en los ensayos clínicos controlados no ha revelado pruebas de ninguna interacción farmacocinética significativa con benzotropina, propranolol o lorazepam.

Interacción con los alimentos: La biodisponibilidad absoluta de una dosis de 20 mg administrada con alimentos es de aproximadamente 60%. La absorción de la ziprasidona aumenta hasta dos veces en presencia de alimentos (ver FARMACOLOGÍA CLÍNICA).

Carcinogénesis, Mutagénesis, Deterioro de la fertilidad

Carcinogénesis: Se realizaron estudios de carcinogénesis de por vida con ziprasidona en ratas Long Evans y en ratones CD-1. Ziprasidona fue administrada durante 24 meses en un régimen de dosis de 2, 6 ó 12 mg/kg/día a ratas, y 50, 100 ó 200 mg/kg/día a ratones (0,1 a 0,6 y 1 a 5 veces la dosis máxima recomendada en los humanos [DMRH] de 200 mg/día sobre una base de mg/m², respectivamente). En un estudio en ratas, no hubo evidencia de un incremento de la incidencia de tumores comparados con los controles. En ratones machos, no aumentó la incidencia de tumores con relación a los controles. En ratones hembras, hubo aumentos relacionados con las dosis en las incidencias de adenomas y carcinomas de la glándula pituitaria, y adenocarcinomas de la glándula mamaria en todas las dosis testeadas (50 a 200 mg/kg/día o 1 a 5 veces la DMRH sobre una base de mg/m²). Los cambios de proliferación en las glándulas mamaria y pituitaria de los roedores han sido observados luego de una administración crónica de otro agente antipsicótico y se considera que son mediados por la prolactina. Aumentos en la prolactina sérica se observaron en un estudio con un régimen de 1 mes de duración en las hembras, pero no en los machos con dosis de 100 y 200 mg/kg/día (o 2,5 y 5 veces la DMRH sobre una base de mg/m²). Ziprasidona no tuvo efectos sobre la prolactina en las ratas en un estudio con un régimen de 5 semanas de duración con dosis que fueron usadas en un estudio de carcinogénesis. Se desconoce la importancia del riesgo en los humanos de los hallazgos de tumores endócrinos mediados por la prolactina en roedores (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES Hipertrofia de la glándula pituitaria).

Mutagénesis: La ziprasidona fue testada en el ensayo de mutación bacteriana Ames, el ensayo de linfoma de mutación génica de células mamarias de ratón, el ensayo *in vitro* de aberración cromosómica en linfocitos humanos, y el ensayo *in vivo* de aberración cromosómica en la médula ósea de ratones. Hubo una respuesta mutagénica reproducible en el ensayo Ames en una cepa de *S. typhimurium* en ausencia de la activación metabólica. Se obtuvieron resultados positivos tanto en el ensayo *in vitro* de mutación génica de la célula mamaria como en el ensayo *in vitro* de aberración cromosómica en los linfocitos humanos.

Deterioro de la Fertilidad: Se demostró que ziprasidona aumenta el tiempo de copulación en ratas Sprague - Dawley en dos estudios de fertilidad y desarrollo embrionario temprano con dosis de 10 a 160 mg/kg/día (0,5 a 8 veces la DMRH de 200 mg/día sobre una base de mg/m²). El porcentaje de fertilidad se redujo a 160 mg/kg/día (8 veces la DMRH sobre una base de mg/m²). No se produjo efecto sobre la fertilidad con una dosis de 40 mg/kg/día (2 veces la DMRH sobre una base de mg/m²). El efecto sobre la fertilidad pareció estar en la hembra dado que no hubo deterioro en la fertilidad cuando se administró 160 mg/kg/día (8 veces la DMRH sobre una base de mg/m²) a los machos que luego fueron apareados con hembras sin tratamiento. En un estudio de 6 meses de duración en ratas macho con una dosis de 200 mg/kg/día (10 veces la DMRH sobre una base de mg/m²) no hubo hallazgos relacionados con el tratamiento que se observaron en las pruebas.

Uso en poblaciones especiales

Embarazo - Categoría C de Embarazo: En estudios en animales, la ziprasidona demostró una toxicidad de desarrollo, incluyendo posibles efectos teratogénicos con dosis similares a las terapéuticas en los humanos. Cuando la ziprasidona se administró a conejos preñados durante el período de organogénesis, se observó un aumento en la incidencia de las anomalías estructurales fetales (comunicación interventricular y otras malformaciones cardiovasculares y alteraciones renales) con dosis de 30 mg/kg/día (3 veces la DMRH de 200 mg/día sobre una base de mg/m²). No hubo pruebas que sugieran que estos efectos de desarrollo fueran secundarios a la toxicidad materna. La dosis sin efecto de desarrollo fue 10 mg/kg/día (equivalente a la DMRH sobre una base de mg/m²). En ratas, la toxicidad embriofetal (disminución del peso fetal, retraso en la osificación esquelética) se observó luego de la administración de 10 a 160 mg/kg/día (0,5 a 8 veces la DMRH sobre una base de mg/m²) durante la organogénesis o a través de la gestación, pero no hubo pruebas de teratogénesis. Dosis de 40 y 160 mg/kg/día (2 a 8 veces la DMRH sobre una base de mg/m²) estuvieron asociadas

MOA



RFIZER S.R.L.
VERÓNICA P. SIMUNIC
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL

con la toxicidad materna. La dosis sin efecto de desarrollo fue 5 mg/kg/día (0,2 veces la DMRH sobre una base de mg/m²).

Hubo un aumento en el número de cachorros nacidos muertos y una disminución de sobrevivencia posnatal a lo largo de los primeros 4 días de lactancia entre la cría de ratas hembra tratadas durante la gestación y lactancia con dosis de 10 mg/kg/día (0,5 veces la DMRH sobre una base de mg/m²) o mayores. Los retrasos de desarrollo de la cría y la insuficiencia funcional neuroconductual se observaron con dosis de 5 mg/kg/día (0,2 veces a la DMRH sobre una base de mg/m²) o mayores. No se estableció un nivel sin efectos para estos efectos.

No se cuenta con estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. Ziprasidona no debe administrarse durante el embarazo, a menos que el beneficio esperado sea mayor que el riesgo potencial para el feto.

Efectos no teratogénicos

Los recién nacidos expuestos a las drogas antipsicóticas, durante el tercer trimestre del embarazo corren el riesgo de síntomas extrapiramidales y / o síntomas de abstinencia después del parto. Se han notificado casos de agitación, hipertonía, hipotonía, temblor, somnolencia, dificultad respiratoria y desórdenes de alimentación, en estos recién nacidos. Estas complicaciones han variado en intensidad, en algunos casos los síntomas han sido auto-limitados, en otros casos los recién nacidos han requerido el apoyo de cuidados intensivos y hospitalización prolongada.

Zeldox debería utilizarse durante el embarazo sólo si el beneficio potencial justifica el riesgo para el feto.

Parto y Nacimiento

Se desconoce el efecto de ziprasidona en el parto y nacimiento en los humanos.

Madres en periodo de Lactancia

Se desconoce si la ziprasidona o sus metabolitos son excretados en la leche materna. Se recomienda que las mujeres que reciben ziprasidona, no amamenten.

Uso pediátrico

No se ha establecido la seguridad y eficacia de ziprasidona en pacientes pediátricos.

Uso en ancianos

Del total de pacientes tratados con ziprasidona en estudios clínicos, el 2,4% tenían 65 años de edad o más. No se observaron diferencias generales en la seguridad o eficacia entre estos sujetos y sujetos más jóvenes, en otra experiencia clínica reportada no se han identificado diferencias en las respuestas entre los pacientes ancianos y jóvenes, pero no puede descartarse una mayor sensibilidad en las personas mayores.

Sin embargo, la presencia de factores múltiples que podrían aumentar la respuesta farmacodinámica a ziprasidona, o causar una tolerancia más pobre u ortostatismo, llevan a considerar una dosis inicial menor, una titulación más lenta y un monitoreo cuidadoso durante el periodo de dosis inicial en algunos pacientes ancianos. No ha sido sistemáticamente evaluada la Ziprasidona intramuscular en pacientes de edad avanzada (\geq 65 años).

REACCIONES ADVERSAS

Experiencia en ensayos clínicos

Debido a que los ensayos clínicos se llevan a cabo en condiciones muy variables, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de una droga no pueden compararse directamente con las tasas observadas en los ensayos clínicos de otra droga, y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica.

Los estudios clínicos con ziprasidona administrada por vía oral incluyeron aproximadamente a 5700 pacientes y/o individuos normales expuestos a una o más dosis de ziprasidona. De estos 5700, más de 4800 fueron pacientes que participaron en ensayos sobre la eficacia con dosis múltiples, y su experiencia correspondió a aproximadamente 1831 pacientes-años. Estos pacientes incluyeron: (1) 4331 pacientes que participaron en ensayos de dosis múltiples, predominantemente en esquizofrenia, representando aproximadamente a 1698 pacientes-años de exposición a partir del 5 de febrero de 2000; y (2) 472 pacientes que participaron en ensayos de manía bipolar representando aproximadamente a 133 pacientes-años de exposición. Otros 127 pacientes con trastorno bipolar participaron en un estudio de tratamiento de mantenimiento de largo plazo, lo que representa aproximadamente 74,7 pacientes-años de exposición a la ziprasidona. Las condiciones y la duración del

hmm

tratamiento con ziprasidona incluyeron estudios de doble ciego y abierto, estudios en pacientes ambulatorios y hospitalizados, y tiempo de exposición a corto y largo plazo.

Los estudios clínicos con ziprasidona intramuscular incluyeron 570 pacientes y/o individuos normales que recibieron una o más inyecciones de ziprasidona. Más de 325 de estos individuos participaron en ensayos con una administración de dosis múltiples.

Las reacciones adversas durante la exposición se obtuvieron con la recopilación voluntaria de experiencias adversas informadas así como también los exámenes físicos, signos vitales, pesos, análisis de laboratorio, ECGs y resultados de exámenes oftalmológicos.

Las frecuencias establecidas de reacciones adversas representan la proporción de individuos que experimentaron, por lo menos una vez, una reacción adversa emergente del tratamiento como los que se enumeran. Una reacción fue considerada emergente del tratamiento si ocurrió por primera vez o si empeoró mientras recibía terapia luego de la evaluación inicial.

Eventos adversos observados en ensayos clínicos controlados contra placebo a corto plazo con Ziprasidona administrada por vía oral

Los siguientes hallazgos se basan en los ensayos previos a la comercialización controlados contra placebo a corto plazo de esquizofrenia (un pool de dos ensayos con dosis fijas durante 6 semanas y dos durante 4 semanas) y manía bipolar (un pool de dos ensayos con dosis flexibles durante 3 semanas) en los cuales ziprasidona fue administrada con dosis que oscilaron de 10 a 200 mg/día.

Reacciones adversas comúnmente observadas en ensayos controlados contra placebo a corto plazo

Las siguientes reacciones adversas fueron las más comúnmente observadas en asociación con el uso de ziprasidona (incidencia del 5% o mayor) y las no observadas con una incidencia equivalente entre los pacientes tratados con placebo (incidencia con ziprasidona por lo menos dos veces que con placebo):

Ensayos de esquizofrenia (ver Tabla 1)

- Somnolencia
- Infecciones del tracto respiratorio

Ensayos en Manía Bipolar (ver Tabla 2)

• Somnolencia

• Síntomas extrapiramidales que incluye las siguientes reacciones adversas: síndrome extrapiramidal, hipertonia, distonia, disquinesia, hipoquinesia, temblor, parálisis y espasmos. Ninguna de estas reacciones adversas se produjeron de forma individual con una incidencia mayor del 10% en ensayos clínicos de manía bipolar.

- Mareos, que incluye mareos y aturdimiento.
- Acatisia
- Visión anormal
- Astenia
- Vómitos

ESQUIZOFRENIA

Reacciones adversas asociadas con la discontinuidad del tratamiento en ensayos controlados contra placebo a corto plazo de ziprasidona administrada por vía oral

Aproximadamente el 4,1% (29 / 702) de los pacientes tratados con ziprasidona en estudios controlados contra placebo a corto plazo, discontinuaron el tratamiento debido a una reacción adversa comparada con alrededor de un 2,2% (6 / 273) con placebo. La reacción más frecuente asociada con el abandono fue rash, que incluyó 7 abandonos por rash entre los pacientes tratados con ziprasidona (1%) pero ninguno de los pacientes con placebo (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES- Rash).

Reacciones adversas que ocurrieron con una incidencia del 2% o más entre los pacientes tratados con Ziprasidona en ensayos controlados contra placebo por vía oral a corto plazo

La Tabla 1 enumera la incidencia, equivalente al porcentaje más cercano, de las reacciones adversas emergentes del tratamiento que ocurrieron durante la terapia aguda (de hasta 6 semanas) predominantemente en pacientes con esquizofrenia, incluyendo sólo a aquellas reacciones que ocurrieron en el 2% o más de los pacientes tratados

MSA

PEIZER S.R.L.
 VERÓNICA P. SIMUNIC
 CO-DIRECTORA TÉCNICA
 APODERADA LEGAL

con ziprasidona y para la cual la incidencia en los pacientes tratados con ésta fue mayor que la incidencia en los pacientes tratados con placebo.

Tabla 1: Incidencia de las reacciones adversas emergentes del tratamiento en los ensayos controlados contra placebo por vía oral a corto plazo - ESQUIZOFRENIA

Sistema Corporal / Reacción Adversa	Porcentaje de pacientes que reportaron reacciones	
	Ziprasidona (n = 702)	Placebo (n = 273)
Cuerpo en general		
Astenia	5	3
Lesiones accidentales	4	2
Dolor en el pecho	3	2
Cardiovascular		
Taquicardia	2	1
Digestivo		
Náuseas	10	7
Constipación	9	8
Dispepsia	8	7
Diarrea	5	4
Sequedad bucal	4	2
Anorexia	2	1
Nervioso		
Síntomas extrapiramidales*	14	8
Somnolencia	14	7
Acatisia	8	7
Mareos**	8	6
Respiratorio		
Infección del tracto respiratorio	8	3
Rinitis	4	2
Aumento de tos	3	1
Piel y Faneras		
Rash	4	3
Dermatitis fungal	2	1
Sentidos Especiales		
Visión anormal	3	2

* Los síntomas Extrapiramidales incluyen los siguientes términos de reacciones adversas: síndrome extrapiramidal, hipertonía, distonía, disquinesia, hipoquinesia, temblor, parálisis y espasmo muscular. Ninguna de estas reacciones adversas ocurrió en forma individual con una incidencia mayor que el 5% en los ensayos de esquizofrenia.

** Mareos: incluye el término de reacción adversa mareos y sensación de desmayo.

Dependencia a la dosis de las reacciones adversas en ensayos controlados contra placebo con dosis fijas a corto plazo

Un análisis dosis-respuesta de 1 grupo de 4 estudios en esquizofrenia reveló una aparente relación de reacciones adversas con la dosis en las siguientes reacciones: astenia, hipotensión postural, anorexia, sequedad bucal, sialorrea, artralgia, ansiedad, mareos, distonía, hipertonía, somnolencia, temblor, rinitis, rash y visión anormal.

MGA

Síntomas Extrapiramidales (SEP): La incidencia de SEP que se informó (que incluyó los términos de reacciones adversas síndrome extrapiramidal, hipertonía, distonía, disquinesia, hipoquinesia, temblor, parálisis y espasmo muscular) en pacientes tratados con ziprasidona en ensayos de esquizofrenia controlados contra placebo a corto plazo fue 14% versus 8% con placebo. Objetivamente, los datos recopilados de aquellos ensayos en la Escala de Estimación de Simpson - Angus (en SEP) y la Escala de Acatisia de Barnes (en acatisia) generalmente no mostraron diferencia entre la ziprasidona y el placebo.

Distonía: Efecto de la clase de medicamentos: Los pacientes susceptibles pueden presentar síntomas de distonía, contracciones anormales prolongadas de los grupos musculares, durante los primeros días de tratamiento. Los síntomas distónicos son: espasmo de los músculos del cuello, que puede progresar a opresión de la garganta, dificultad para deglutir, dificultad para respirar, y/o protrusión lingual. Si bien estos síntomas pueden observarse con dosis bajas, son más frecuentes y más intensos con concentraciones y dosis más altas de antipsicóticos de primera generación. También se observa un riesgo elevado de distonía aguda en los hombres y en los grupos más jóvenes.

Cambios en los signos vitales: Ziprasidona se encuentra asociada con la hipotensión ortostática (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

Aumento de Peso: La cantidad de pacientes que aumentaron de peso con un criterio de $\geq 7\%$ del peso corporal se compararon en un grupo de cuatro ensayos clínicos de esquizofrenia controlados contra placebo de 4 y 6 semanas de duración, revelando una incidencia mayor estadísticamente significativa en el aumento de peso con ziprasidona (10%) comparado con placebo (4%). Un aumento de peso medio de 0,5 kg se observó en los pacientes con ziprasidona comparado con ningún cambio de peso medio en los pacientes tratados con placebo. En estos ensayos clínicos, el aumento de peso se informó como un evento adverso en el 0,4% y 0,4% de los pacientes con placebo y ziprasidona, respectivamente. Durante la terapia a largo plazo con ziprasidona, una categorización de pacientes al inicio sobre una base de índice de masa corporal (BMI) reveló al aumento de peso medio mayor y la incidencia más alta de aumento de peso significativo clínicamente (> 7 del peso corporal) en pacientes con bajo BMI (< 23) comparado con normal (23 - 27) o pacientes con sobrepeso (> 27). Hubo un aumento de peso medio de 1,4 kg en aquellos pacientes con un BMI inicial "bajo", sin cambio medio en los pacientes con un BMI "normal", y una pérdida de peso media de 1,3 kg en los pacientes que comenzaron el programa con un BMI "alto".

Cambios de los ECGs: Ziprasidona está asociada con un aumento en el intervalo QTc (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES). En los ensayos de esquizofrenia, ziprasidona fue asociada con un incremento medio de la frecuencia cardíaca de 1,4 latidos por minutos comparado con una disminución de 0,2 latidos por minuto entre los pacientes con placebo.

Otras reacciones adversas observadas durante la evaluación previa a la comercialización de Ziprasidona administrada por vía oral

A continuación sigue una lista de términos de COSTART (diccionario de terminología estándar) que reflejan las reacciones adversas emergentes del tratamiento como se definen en la introducción de la sección REACCIONES ADVERSAS informadas por los pacientes tratados con ziprasidona en ensayos de esquizofrenia con dosis múltiples > 4 mg/día dentro de la base de datos de 3834 pacientes. Todas las reacciones informadas están incluidas excepto aquellas ya listadas en la Tabla 3 o en alguna otra parte, aquellos términos de las reacciones que fueron muy generales como para no ser informados, las reacciones informadas sólo una vez y que no tuvieron una probabilidad substancial de ser peligrosos para la vida, las reacciones que son parte de la enfermedad que se está tratando o que son comunes de otro modo como las reacciones anteriores, y reacciones que no se considera que están relacionadas con la droga. Es importante enfatizar que, aunque las reacciones informadas ocurrieron durante el tratamiento con ziprasidona, no fueron necesariamente causadas por ésta.

Las reacciones están además categorizadas a través del sistema corporal y se enumeran en orden de disminución de la frecuencia de acuerdo con las siguientes definiciones:

- *frecuentes* son aquellas reacciones que ocurrieron en por lo menos 1/100 pacientes ($\geq 1.0\%$ de los pacientes) (sólo aparecen en esta lista aquellas no listadas en los resultados tabulados de los ensayos controlados contra placebo);

MCA



- *no frecuentes* son aquellas reacciones que ocurrieron en 1/100 a 1/1000 pacientes (0.1-1.0% de pacientes);
- *raras* son aquellas reacciones que ocurrieron en menos de 1/1000 pacientes (<0.1% de pacientes).

Cuerpo en general: *Frecuentes:* dolor abdominal, gripe, fiebre, caída accidental, edema facial, escalofríos, reacción de fotosensibilidad, dolor de flanco, hipotermia, accidente motor - vehicular.

Sistema Cardiovascular: *Frecuentes:* taquicardia, hipertensión, hipotensión postural; *No frecuentes:* bradicardia, angina de pecho, fibrilación auricular; *Raros:* bloqueo AV de primer grado, bloqueo de rama, flebitis, émbolo pulmonar, cardiomegalia, infarto cerebral, accidente cerebrovascular, tromboflebitis profunda, miocarditis, tromboflebitis.

Sistema Digestivo: *Frecuentes:* anorexia, vómitos; *No frecuentes:* hemorragia rectal, disfagia, edema lingual; *Raros:* hemorragia en la encía, ictericia, bolo fecal, aumento de gamma glutamil transpeptidasa, hematemesis, ictericia colestásica, hepatitis, hepatomegalia, leucoplasia bucal, esteatosis hepática, depósitos grasos en el hígado, melena.

Endócrino: *Raros:* hipotiroidismo, hipertiroidismo, tiroiditis.

Sistema Linfático y Hemático: *No frecuentes:* anemia, equimosis, leucocitosis, leucopenia, eosinofilia, linfadenopatía; *Raros:* trombocitopenia, anemia hipocrómica, linfocitosis, monocitosis, basofilia, linfedema, policitemia, trombocitemia.

Trastornos Nutricionales y Metabólicos: *No frecuentes:* sed, aumento de transaminasas, edema periférico, hiperglucemia, aumento de creatinina fosfoquinasa, incremento de la fosfatasa alcalina, hipercolesteremia, deshidratación, incremento de la lacticodeshidrogenasa, albuminuria, hipocalemia; *Raros:* Incremento de BUN (nitrógeno ureico plasmático), aumento de creatinina, hiperlipemia, hipocolesteloremia, hipercalemia, hipocloremia, hipoglucemia, hiponatremia, hipoproteinemia, disminución de la tolerancia a la glucosa, gota, hipercloruremia, hiperuricemia, hipocalcemia, reacción hipoglucémica, hipomagnesemia, cetosis, alcalosis respiratoria.

Sistema Musculoesquelético: *Frecuentes:* mialgia; *No frecuentes:* tenosinovitis; *Raros:* miopatía.

Sistema Nervioso: *Frecuentes:* agitación, síndrome extrapiramidal, temblor, distonía, hipertonía, disquinesia, hostilidad, espasmo muscular, parestesia, confusión, vértigo, hipoquinesia, hiperquinesia, marcha anormal, crisis oculógira, hipoestesia, ataxia, amnesia, rueda dentada, delirio, hipotonía, aquinesia, disartria, síndrome de abstinencia, síndrome bucolingual, coreoatetosis, diplopía, incoordinación, neuropatía; *No frecuentes:* parálisis; *Raros:* mioclonía, nistagmo, tortícolis, parestesia perioral, opistótonos, incremento de reflejos, trismus.

Sistema Respiratorio: *Frecuentes:* disnea; *No frecuentes:* neumonía, epistaxis; *Raros:* hemoptisis, laringitis.

Piel y Faneras: *No frecuentes:* rash máculopapular, urticaria, alopecia, eczema, dermatitis exfoliativa, dermatitis de contacto, rash vesículo ampolloso.

Sentidos especiales: *Frecuentes:* dermatitis fungal; *No frecuentes:* conjuntivitis, sequedad ocular, tinitus, blefaritis, cataratas, fotofobia; *Raros:* hemorragia ocular, defectos en el campo visual, queratitis, queratoconjuntivitis.

Sistema Urogenital: *No Frecuentes:* impotencia, eyaculación anormal, amenorrea, hematuria, menorragia, lactancia femenina, poliuria, retención urinaria, metrorragia, disfunción sexual masculina, anorgasmia, glucosuria; *Raros:* ginecomastia, hemorragia vaginal, nocturia, oliguria, disfunción sexual femenina, hemorragia uterina.

TRASTORNO BIPOLAR


PFIZER S.R.L.
 VERÓNICA P. SIMUNIC
 CO-DIRECTORA TÉCNICA
 APODERADA LEGAL

MOA

Reacciones adversas asociadas con la discontinuidad del tratamiento en ensayos controlados contra placebo a corto plazo de ziprasidona administrada por vía oral

Aproximadamente el 6,5% (18/279) de los pacientes tratados con ziprasidona en estudios controlados contra placebo a corto plazo discontinuaron el tratamiento debido a una reacción adversa en comparación con un 3,7% (5/136) con placebo. Las reacciones más frecuentes asociadas con el abandono de pacientes tratados con ziprasidona fueron acatisia, ansiedad, depresión, mareos, distonía, rash y vómitos con 2 abandonos en cada una de estas reacciones entre los pacientes con ziprasidona (1%) en comparación con un paciente con placebo por distonía y rash (1%) y ninguno con placebo para las reacciones adversas restantes.

Reacciones adversas que ocurrieron con una incidencia del 2% o más entre los pacientes tratados con Ziprasidona en ensayos controlados contra placebo por vía oral a corto plazo

La Tabla 2 enumera la incidencia, equivalente al porcentaje más cercano, de las reacciones adversas emergentes del tratamiento que ocurrieron durante la terapia aguda (de hasta 3 semanas) en pacientes con manía bipolar, incluyendo sólo a aquellas reacciones que ocurrieron en el 2% o más de los pacientes tratados con ziprasidona y para los cuales la incidencia en los pacientes tratados con ésta fue mayor que la incidencia en los pacientes tratados con placebo.

Tabla2: Incidencia de las reacciones adversas emergentes del tratamiento en ensayos controlados contra placebo con administración oral a corto plazo - Episodios maníacos o mixtos asociados al Trastorno Bipolar		
Sistema Corporal / Reacción Adversa	Porcentaje de pacientes que reportaron reacciones	
	Ziprasidona (n = 279)	Placebo (n = 136)
Cuerpo en general		
Dolor de cabeza	18	17
Astenia	6	2
Lesiones accidentales	4	1
Cardiovascular		
Hipertensión	3	2
Digestivo		
Náuseas	10	7
Diarrea	5	4
Sequedad bucal	5	4
Vómitos	5	2
Sialorrea	4	0
Edema lingual	3	1
Disfagia	2	0
Músculoesquelético		
Mialgia	2	0
Nervioso		
Somnolencia	31	12
Síntomas extrapiramidales*	31	12
Mareos**	16	7
Acatisia	10	5
Ansiedad	5	4
Hipoestesia	2	1
Dificultades en el habla	2	0
Respiratorio		
Faringitis	3	1



Disnea	2	1
Piel y Faneras		
Dermatitis fungal	2	1
Sentidos Especiales		
Visión anormal	6	3

* Síntomas Extrapiramidales incluyen los siguientes términos de reacciones adversas: síndrome extrapiramidal, hipertonía, distonía, disquinesia, hipoquinesia, temblor, parálisis y espasmo muscular. Ninguna de estas reacciones adversas ocurrió individualmente con una incidencia mayor al 10% en los ensayos de manía bipolar.

** Mareos: incluye el término de reacción adversa mareos y sensación de desmayo.

Las investigaciones en las interacciones en base al sexo no revelaron diferencias clínicamente significativas en la aparición de las reacciones adversas en base a este factor demográfico.

Aumento de peso: Durante un estudio de mantenimiento del trastorno bipolar, controlado contra placebo, de 6 meses de duración, realizado en adultos, que completaron los 6 meses de observación para determinar si se producía una recaída, con la ziprasidona como complemento del litio o del valproato, la incidencia de aumento de peso clínicamente significativo ($\geq 7\%$ del peso corporal) durante el período de doble ciego fue del 5,6% tanto para el grupo de ziprasidona como para el grupo de placebo. Al interpretar estos hallazgos se debe tener en cuenta que sólo los pacientes que toleraron adecuadamente la ziprasidona ingresaron en la fase de mantenimiento de este estudio, y se observó una cantidad importante de abandonos a los 6 meses.

ZIPRASIDONA ADMINISTRADA POR VÍA INTRAMUSCULAR

Reacciones adversas que ocurrieron con una incidencia del 1% o más entre los pacientes tratados con ziprasidona en ensayos a corto plazo con ziprasidona administrada por vía intramuscular

La Tabla 3 enumera la incidencia, equivalente al porcentaje más cercano, de las reacciones adversas emergentes del tratamiento que ocurrieron durante la terapia aguda con ziprasidona administrada por vía intramuscular en el 1% de los pacientes o más.

En estos estudios, las reacciones adversas observadas más comúnmente asociadas con el uso de ziprasidona por vía muscular (incidencia del 5% o mayor) y observadas con una frecuencia en ziprasidona administrada por vía intramuscular (en los grupos de dosis más altas) de por lo menos dos veces con respecto al grupo de ziprasidona administrada por vía intramuscular a dosis más bajas fueron cefalea (13%), náuseas (12%) y somnolencia (20%).

Tabla 3: Incidencia de las reacciones adversas emergentes del tratamiento en ensayos a corto plazo con dosis intramusculares fijas

Sistema corporal / Reacciones Adversas	Porcentaje de pacientes que reportaron reacciones		
	Ziprasidona 2 mg (n = 92)	Ziprasidona 10 mg (n = 63)	Ziprasidona 20 mg (n = 41)
Cuerpo en general			
Cefalea	3	13	5
Dolor en el sitio de la inyección	9	8	7
Astenia	2	0	0
Dolor abdominal	0	2	0
Síndrome gripal	1	0	0
Dolor de espalda	1	0	0
Cardiovascular			
Hipotensión postural	0	0	5
Hipertensión	2	0	0
Bradicardia	0	0	2
Vasodilatación	1	0	0

PRIZER S.R.L.

VERÓNICA P. SIMUNIC

CO-DIRECTORA TÉCNICA

APODERADA LEGAL

ACA

ORIGINAL

5745



PROYECTO DE PROSPECTO
ZELDOX, CÁPSULAS

PÁGINA 19 de 21

Digestivo			
Náuseas	4	8	12
Hemorragia rectal	0	0	2
Diarrea	3	3	0
Vómitos	0	3	0
Dispepsia	1	3	2
Anorexia	0	2	0
Constipación	0	0	2
Trastorno dental	1	0	0
Sequedad bucal	1	0	0
Nervioso			
Mareos	3	3	10
Ansiedad	2	0	0
Insomnio	3	0	0
Somnolencia	8	8	20
Acatisia	0	2	0
Agitación	2	2	0
Síndrome extrapiramidal*	2	0	0
Hipertonía	1	0	0
Rueda dentada	1	0	0
Parestesia	0	2	0
Trastornos de la personalidad	0	2	0
Psicosis	1	0	0
Dificultades en el habla	0	2	0
Respiratorio			
Rinitis	1	0	0
Piel y Faneras			
Forunculosis	0	2	0
Sudoración	0	0	2
Urogenital			
Dismenorrea	0	2	0
Priapismo	1	0	0

Otras Reacciones Observadas Durante el uso posterior a la Comercialización

Las siguientes reacciones adversas se han identificado durante el uso de ZELDOX posterior a su aprobación. Debido a que estas reacciones son informadas de manera voluntaria por una población de tamaño indeterminado, no siempre es posible estimar de manera confiable su frecuencia ni establecer una relación causal con la exposición al fármaco.

Los informes de reacciones adversas no listados arriba que han sido recibidos desde la introducción al mercado incluyen ocurrencias raras de los siguientes: (no se ha establecido una relación causal con ziprasidona): *Trastornos Cardíacos*: taquicardia, Torsada de Pointes (en presencia de múltiples factores confusos- ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES - Prolongación de QT y Riesgo de Muerte Súbita); *Trastornos del Sistema Digestivo*: edema lingual; *Trastornos del Sistema Reprodutor y de la Mama*: galactorrea, priapismo; *Trastornos del Sistema Nervioso*: parálisis facial, síndrome neuroléptico maligno, síndrome serotoninérgico (solo o en combinación con productos medicinales serotoninérgicos), disquinesia tardía; *Trastornos Psiquiátricos*: insomnio, manía/hipomanía; *Trastornos de Piel y Tejido Subcutáneo*: reacción alérgica (como dermatitis alérgica, angioedema, edema orofacial, urticaria), rash; *Trastornos del Sistema Urogenital*: enuresis, incontinencia urinaria. *Trastornos Vasculares*: hipotensión postural, síncope;

Max

PFIZER S.R.L.
VERÓNICA P. SIMUNIC
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL

**ABUSO DE LA DROGA Y DEPENDENCIA**

Dependencia psíquica y física: La ziprasidona no se ha estudiado sistemáticamente en animales o en los humanos, por su potencial de abuso, tolerancia o dependencia física. Si bien los ensayos clínicos no revelaron ninguna tendencia al comportamiento de la búsqueda de la droga, estas observaciones no fueron sistemáticas y no es posible predecir sobre la base de esta experiencia limitada la extensión hasta dónde el uso de ziprasidona será incorrecto, desviado y/o abusado una vez que se comercialice. En consecuencia, los pacientes deben ser evaluados cuidadosamente en búsqueda de un antecedente de abuso de drogas, y tales pacientes deben ser observados de cerca en los signos de mal uso o abuso de ziprasidona (por ejemplo, desarrollo de la tolerancia, aumento de la dosis, comportamiento en búsqueda de la droga).

SOBREDOSIS

Experiencia en humanos: En los ensayos previos a la comercialización se incluyeron 5400 pacientes y/o individuos normales, la sobredosis intencional o accidental de ziprasidona administrada por vía oral fue registrada en 10 pacientes. Todos estos pacientes sobrevivieron sin que quedaran secuelas. En el paciente que tomó la mayor cantidad confirmada, 3240 mg, los únicos síntomas informados fueron sedación leve, disartria e hipertensión transitoria (200/95).

Las reacciones adversas informadas en asociación con sobredosis de ziprasidona generalmente incluyeron síntomas extrapiramidales, somnolencia, temblor, y ansiedad (ver REACCIONES ADVERSAS)

Manejo de la sobredosis: En caso de sobredosis aguda, establecer y mantener una vía aérea y asegurar la oxigenación y ventilación adecuadas. Debe establecerse un acceso intravenoso y un lavado gástrico (luego de intubación, si el paciente está inconsciente) y se debe considerar la administración de carbón activado junto con un laxante. La posibilidad de embotamiento, convulsiones o reacción distónica de la cabeza y del cuello luego de la sobredosis puede crear un riesgo de aspiración con emesis inducida.

Inmediatamente se debe comenzar el monitoreo cardiovascular y debe incluir un monitoreo electrocardiográfico continuo para detectar posibles arritmias. Si se administra una terapia antiarrítmica, disopiramida, procainamida y quinidina tienen un riesgo teórico de provocar efectos aditivos de prolongación del QT que pueden ser aditivos para aquellos de ziprasidona.

La hipotensión y el colapso circulatorio se deben tratar con medidas correctas tales como líquidos intravenosos. En caso de utilizar agentes simpaticomiméticos para el soporte vascular, no se debe usar epinefrina ni dopamina, dado que la estimulación beta combinada con el antagonismo α_1 asociado con ziprasidona puede empeorar la hipotensión. Asimismo, es razonable esperar que las propiedades bloqueantes α adrenérgicas de bretilio puedan ser aditivas para las de ziprasidona, dando como resultado una hipotensión problemática.

En casos de síntomas extrapiramidales severos, se debe administrar medicación anticolinérgica. No existe antídoto específico para la ziprasidona, y no se dializa. Debe considerarse la posibilidad de incluir múltiples drogas. La supervisión médica de cerca y el monitoreo deben continuarse hasta la recuperación del paciente.

Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al Hospital más cercano o comunicarse a los Centros de Toxicología:

- Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247
- Hospital A. Posadas (011) 4658-7777 / 4654-6648

CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO

ZELDOX Cápsulas debe conservarse a temperatura ambiente controlada entre 15° - 30° C

PRESENTACIONES

ZELDOX Cápsulas se presenta en envases que contienen 10, 14, 20, 30, 40, 50, 56 y 60 cápsulas.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

No utilizar después de la fecha de vencimiento

Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción médica y no puede repetirse sin una nueva receta médica.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 49.538

MCA

PFIZER S.R.L.
VERÓNICA P. SIMUNIC
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL

ORIGINAL

5745



PROYECTO DE PROSPECTO
ZELDOX, CÁPSULAS

PÁGINA 21 de 21

Elaborado por: Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH - Illertissen. Alemania.
Importado por: PFIZER SRL, Virrey Loreto 2477 - Buenos Aires
Directora Técnica: Farmacéutica Sandra Beatriz Maza

Fecha última revisión: .../.../...

LPD: 10/Julio/2013

Para mayor información respecto al producto comunicarse al teléfono (011) 4788-7000

A handwritten signature in black ink, appearing to be "Verónica P. Simunic".

PFIZER S.R.L.
VERÓNICA P. SIMUNIC
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL

Maza