

ZELDOX CÁPSULAS 80 mg

CONFIDENCIAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

Título del Documento de Producto: Ziprasidona clorhidrato monohidrato
 Documento de Producto No: 198
 Fecha: 18 de Julio del 2008
 Recmplaza: 21 de Agosto del 2007

INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE C. AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS SUJETO, REGISTRO Y AUTORIZACIONES SANITARIAS OFICINA PRODUCTOS FARMACÉUTICOS NUEVOS	
10 NOV 2011	
N° Rol:	MT10854/09
N° Registro:	F-11825/07
Firma Profesional:	

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

ZELDOX®

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cápsulas conteniendo ziprasidona clorhidrato monohidrato, equivalente a 20, 40, 60 u 80 mg de ziprasidona.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Ziprasidona está disponible como cápsulas de administración oral:

20 mg – Cápsulas No. 4 azul/blanco, marcadas "Pfizer" y ZDX 20
 40 mg – Cápsulas No. 4 azules, marcadas "Pfizer" y ZDX 40
 60 mg – Cápsulas No. 3 blancas, marcadas "Pfizer" y ZDX 60
 80 mg – Cápsulas No. 2 azul/blanco, marcadas "Pfizer" y ZDX 80

**FOLLETO DE INFORMACION
 AL PROFESIONAL**

4. PARTICULARIDADES CLÍNICAS**4.1 Indicaciones terapéuticas**Esquizofrenia

Ziprasidona está indicada para el manejo de la esquizofrenia y otros trastornos psicóticos, y para el mantenimiento de la mejoría clínica y la prevención de recaídas durante la terapia de continuación.

Manía Bipolar

Ziprasidona está indicada para el tratamiento de los episodios maníacos o mixtos asociados con el trastorno bipolar en adultos, con o sin características psicóticas.

REF.: MT10854/09

Reg. ISP N° F-11825/07

ZELDOX CÁPSULAS 80 mg



CONFIDENCIAL

~~Ziprasidona es indicada para el tratamiento de los episodios maníacos y mixtos del trastorno bipolar en niños y adolescentes de la edad de 10 a 17 años.~~

Tratamiento de Mantenimiento en Manía Bipolar en adultos, como coadyuvante de litio o valproato

La eficacia de ziprasidona combinada con litio o ácido valproico como terapia de mantenimiento se estableció en un estudio randomizado, placebo-controlado doble ciego en pacientes con trastorno bipolar. (Ver Sección 5.1 Propiedades Farmacodinámicas, Información Adicional de Estudios clínicos).

4.2 Posología y Método de Administración

Las cápsulas de ziprasidona son para uso oral.

Uso en Adultos

Esquizofrenia y Manía Bipolar

La dosis inicial recomendada es 40 mg dos veces al día, que debe ser ingerida con alimentos. (Ver Sección 5.2 Propiedades Farmacocinéticas). La dosis diaria se puede ajustar subsiguientemente, basada en el status clínico del individuo, hasta un máximo de 80 mg dos veces al día. Si está indicada, la dosis máxima recomendada puede ser administrada desde el Día 3 del tratamiento.

Tratamiento de Mantenimiento en Manía Bipolar

El mantenimiento de la eficacia en el trastorno bipolar fue demostrado con ziprasidona (administrada dos veces al día en el rango 40-80 mg, dos veces al día, con alimentos) combinada con litio o ácido valproico. En general, en la fase de mantenimiento, los pacientes continuaron en la misma dosis en la que se estabilizaron durante la etapa de estabilización. (Ver Sección 5.1 Propiedades Farmacodinámicas, Información Adicional de Estudios clínicos). **Los pacientes deben ser reevaluados periódicamente para determinar la necesidad del tratamiento de mantención.**

Uso en Niños y Adolescentes

Manía Bipolar

La dosis recomendada en el tratamiento agudo de manía bipolar, en pacientes pediátricos (edad de 10 a 17 años) es una dosis única de 20 mg en el día 1, con la comida. Posteriormente, ziprasidona debe ser administrada con alimentos en dos dosis diarias divididas, y debe ser titulada durante 1-2 semanas a un rango de 120-160 mg/día para pacientes que pesen ≥ 45 kg, o un rango de 60-80 mg/día para pacientes que pesen <45 kg. Dosis posteriores deberán adaptarse en función del estado clínico individual, dentro del rango de 80-160 mg/día para pacientes con un peso ≥ 45 kg, o

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

ZELDOX CÁPSULAS 80 mg

CONFIDENCIAL

de 40-80 mg/día para pacientes que pesen <45 kg. Dosificación asimétrica, con dosis en la mañana de 20 mg ó 40 mg menos que la dosis de la noche, fue permitida en el estudio clínico. (Ver Secciones 4.4 **Advertencias y Precauciones Especiales de Uso**, 5.1 **Propiedades Farmacodinámicas** y 5.2 **Propiedades Farmacocinéticas**).

Esquizofrenia

No se ha establecido la seguridad y eficacia de ziprasidona en pacientes pediátricos con esquizofrenia (Ver Sección 4.4 **Advertencias y Precauciones Especiales de Uso**).

Uso en Edad Avanzada

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

Uso en Insuficiencia Renal

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

Uso en Insuficiencia Hepática

En pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada, se deben considerar dosis más bajas. No hay experiencia en pacientes con insuficiencia hepática severa, por lo que ziprasidona se debe usar con precaución en este grupo. (Ver Sección 5.2 **Propiedades Farmacocinéticas**.)

Uso en Fumadores

No se requieren ajustes de dosificación en pacientes que fuman.

4.3 Contraindicaciones

Ziprasidona está contraindicada en pacientes con:

Hipersensibilidad conocida a ziprasidona o a algunos de los excipientes.

Antecedentes de prolongación del intervalo QT, incluyendo Síndrome de QT prolongado congénito.

Infarto miocárdico reciente.

Insuficiencia cardíaca descompensada.

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

ZELDOX CÁPSULAS 80 mg

CONFIDENCIAL

Arritmias cardíacas que requieran tratamiento con fármacos antiarrítmicos de las Clases IA y III. (Ver Sección 4.4 Advertencias Especiales y Precauciones Especiales para el Uso.)

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

Ziprasidona causa una prolongación leve a moderada del intervalo QT.

En las bases de datos de los estudios clínicos previos a la comercialización, la incidencia de prolongación del intervalo QTc por sobre 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.

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

Raras veces se han producido reportes post-comercialización de torsade de pointes, en pacientes con múltiples factores concomitantes tomando ziprasidona. No se ha establecido una relación causal con ziprasidona.

Ziprasidona se debe usar con precaución en pacientes con los siguientes factores de riesgo, los que pueden aumentar el riesgo de ocurrencia de esta arritmia:

- Bradicardia
- Desequilibrio electrolítico
- Uso concomitante con otros medicamentos que prolongan el intervalo QT

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

Si se observan o se reportan síntomas cardíacos sugestivos de arritmias durante el tratamiento, se debe efectuar un diagnóstico cardíaco apropiado. Si el intervalo QTc es mayor de 500 mseg, se recomienda suspender el tratamiento (Ver Sección 4.3 **Contraindicaciones.**)

Niños y Adolescentes

No ha sido evaluada la seguridad y eficacia de ziprasidona en el tratamiento de la esquizofrenia en niños y adolescentes.

ZELDOX CÁPSULAS 80 mg



CONFIDENCIAL

Síndrome Neuroléptico Maligno

El Síndrome Neuroléptico Maligno (SNM), un complejo potencialmente fatal, ha sido reportado en asociación con fármacos antipsicóticos, incluida ziprasidona. Las manifestaciones clínicas del SNM comprenden hiperpirexia, rigidez muscular, alteración del estado mental y evidencia de inestabilidad autonómica (pulso o presión sanguínea irregular, taquicardia, diaforesis y arritmia cardíaca). Algunos signos adicionales pueden incluir creatinina-fosfoq u inasa elevada, mioglobulinuria (rabdomiolisis) e insuficiencia renal aguda. Si un paciente desarrolla signos y síntomas indicativos de SNM, o presenta una fiebre alta inexplicable sin manifestaciones clínicas adicionales de SNM, se deben discontinuar todos los medicamentos antipsicóticos.

Discinesia Tardía

Existe un potencial de que ziprasidona cause discinesia tardía y otros síndromes extrapiramidales tardíos después de un tratamiento prolongado. Si aparecen signos y síntomas de discinesia tardía, se debe considerar una disminución de la dosis o la discontinuación de ziprasidona.

Convulsiones

Se recomienda precaución cuando se traten pacientes con antecedentes de convulsiones.

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

Fármacos que Actúan en el SNC/Alcohol

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

Mortalidad Aumentada en Pacientes de Edad Avanzada con Psicosis Relacionada con Demencia

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

REF.: MT10854/09

Reg. ISP N° F-11825/07

ZELDOX CÁPSULAS 80 mg



CONFIDENCIAL

4.5 Interacciones con Otros Medicamentos y Otras Formas de Interacción

Fármacos Antiarrítmicos Clases IA y III (Ver Sección 4.3 **Contraindicaciones** y Sección 4.4 **Advertencias Especiales y Precauciones Especiales para el Uso - Intervalo QT**)

Uso Concomitante con Otros Fármacos que Prolongan el Intervalo QT (Ver Sección 4.4 **Advertencias Especiales y Precauciones Especiales para el Uso - Intervalo QT**)

Fármacos que Actúan en el SNC/Alcohol (Ver Sección 4.4 **Advertencias Especiales y Precauciones Especiales para el Uso - Fármacos que Actúan en el SNC/Alcohol**)

Los estudios sobre interacción de ziprasidona con otros medicamentos han sido realizados en adultos.

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

Efectos de Ziprasidona sobre Otros Fármacos

Usando microsomas hepáticos humanos, se demostró que ziprasidona no tiene efectos inhibitorios sobre el CYP1A2, CYP2C9 ó 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 alteró el metabolismo mediado por el CYP2D6 del dextrometorfano a su principal metabolito, el dextrorfano.

Contraceptivos orales - La administración de ziprasidona no resulta en ningún cambio significativo en la farmacocinética de los estrógenos (etinilestradiol, un substrato del CYP3A4) o componentes de progesterona.

Litio - La co-administración de ziprasidona y litio, no tiene efectos en la farmacocinética del litio.

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

ZELDOX CÁPSULAS 80 mg

CONFIDENCIAL

Efectos de Otros Fármacos sobre Ziprasidona

Ketoconazol (400 mg/día) – un inhibidor potente de CYP3A4, produjo un incremento de aproximadamente 35% en la exposición a ziprasidona (ABC y $C_{máx}$).

Carbamazepina (200 mg dos veces al día) – un inductor de CYP3A4, produjo una disminución del 36% en la exposición a ziprasidona.

Cimetidina – un inhibidor inespecífico de CYP, no afectó significativamente la farmacocinética de ziprasidona.

Benzotropina, propranolol, lorazepam – La evaluación farmacocinética de las concentraciones séricas de ziprasidona de los pacientes en los estudios clínicos, no reveló ninguna evidencia de interacciones clínicamente significativas con la benzotropina, propranolol o lorazepam.

Antiácidos – Dosis múltiples de antiácidos que contienen aluminio y magnesio, no afectaron la farmacocinética de ziprasidona.

4.6 Embarazo y Lactancia**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL****Uso en el Embarazo**

No se han realizado 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 5.3 Información de Seguridad Preclínica)

Uso en la Lactancia

No se sabe si ziprasidona se excreta en la leche materna. A las pacientes se les debe recomendar que eviten amamantar a un niño, si están tomando ziprasidona.

4.7 Efectos sobre la Capacidad para Manejar y Utilizar Máquinas

Ziprasidona puede ocasionar somnolencia. Se les debe advertir a los pacientes, que tengan especial cuidado al operar maquinarias peligrosas, incluyendo automóviles, hasta que tengan una certeza razonable de que ziprasidona no los afecta adversamente.

ZELDOX CÁPSULAS 80 mg

CONFIDENCIAL

4.8 Efectos Indeseables

Esquizofrenia

La tabla 1 incluye eventos adversos relacionados con el tratamiento con ziprasidona en la esquizofrenia, que ocurrieron con una frecuencia $\geq 1\%$ y mayor que la del placebo, en estudios clínicos de corto-plazo controlados con placebo.

Tabla 1: Eventos Adversos Relacionados con el Tratamiento Ocurridos con una Frecuencia $\geq 1\%$ con Ziprasidona en Estudios Clínicos de Corto-Plazo Controlados con Placebo en Esquizofrenia.

Sistema de Clasificación de Órganos	Reacciones Adversas con Frecuencia [†]
Trastornos Psiquiátricos	<u>Comunes</u> : Agitación, insomnio
Trastornos del Sistema Nervioso	<u>Muy Comunes</u> : Somnolencia <u>Comunes</u> : Acatisia, mareo, distonía, síndrome extrapiramidal, cefalea, hipertonia, temblor
Trastornos Oftálmicos	<u>Comunes</u> : Visión anormal
Trastornos Gastrointestinales	<u>Comunes</u> : Constipación, boca seca, dispepsia, salivación aumentada, náusea, vómito
Trastornos Generales y Condiciones del Sitio de Administración	<u>Comunes</u> : Astenia

[†] Las frecuencias se categorizaron de la siguiente forma: *Muy común* $\geq 10\%$; *común* $\geq 1\%$ y $< 10\%$

La incidencia de convulsiones fue rara, ocurriendo en menos del 1% de los pacientes tratados con ziprasidona.

En estudios clínicos doble ciegos, controlados con tratamiento activo, la Escala de Carga de Trastornos del Movimiento, que es una medida compuesta de síntomas extrapiramidales, fue estadísticamente significativa ($p \leq 0,05$) a favor de ziprasidona *versus* haloperidol y risperidona. En los pacientes tratados con ziprasidona y con placebo, se observaron cambios comparables en las escalas de acatisia de Simpson Agnus y Barnes. Además, la frecuencia reportada de acatisia y del uso de medicamentos anticolinérgicos, fue mayor en los pacientes tratados con haloperidol y risperidona, que en los tratados con ziprasidona.

Una baja incidencia de aumento y pérdida de peso corporal se ha informado durante los estudios clínicos.

FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL

ZELDOX CÁPSULAS 80 mg

CONFIDENCIAL

Sólo hubo elevaciones transitorias de la prolactina, observadas durante la dosificación crónica con ziprasidona.

En un estudio clínico de 52 semanas controlado con placebo, la tasa de discontinuaciones debidas a eventos adversos fue similar entre los pacientes tratados con ziprasidona y los pacientes tratados con placebo.

Manía Bipolar

La tabla 2 presenta los eventos adversos relacionados con el tratamiento, que ocurrieron con una frecuencia $\geq 5\%$ y mayor que la del placebo, en estudios clínicos de corto-plazo, controlados con placebo de ziprasidona, en manía bipolar.

Tabla 2: Eventos Adversos Relacionados con el Tratamiento Ocurridos con una Frecuencia $\geq 5\%$ con Ziprasidona en los Estudios Clínicos de Corto-Plazo Controlados con Placebo en Manía Bipolar.

Sistema de Clasificación de Órganos	Reacciones Adversas con Frecuencia†
Trastornos del Sistema Nervioso	<u>Muy Común</u> : Acatisia, mareo, síndrome extrapiramidal, cefalea, somnolencia. <u>Común</u> : Distonía, hipertonía, temblor
Trastornos Oftálmicos	<u>Común</u> : Visión anormal
Trastornos Gastrointestinales	<u>Muy Común</u> : Náusea <u>Comunes</u> : Constipación
Trastornos Generales y Condiciones del Sitio de Administración	<u>Común</u> : Astenia

FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL

† Las frecuencias se categorizaron de la siguiente forma: Muy común $\geq 10\%$; común $\geq 1\%$ y $< 10\%$.

Las siguientes reacciones adversas se reportaron durante la experiencia post-comercialización:

Trastornos del Sistema Inmune: Reacción alérgica.

Trastornos Psiquiátricos: Insomnio, manía/hipomanía.

REF.: MT10854/09

Reg. ISP N° F-11825/07

ZELDOX CÁPSULAS 80 mg



CONFIDENCIAL

Trastornos del Sistema Nervioso: Parálisis facial, síndrome neuroleptico maligno, síndrome serotoninérgico (solo o en combinación con medicamentos serotoninérgicos), discinesia tardía.

Trastornos Cardíacos: Taquicardia, torsade de pointes (Ver sección 4.4 Advertencias Especiales y Precauciones Especiales para el Uso)

Trastornos Vasculares: Hipotensión postural, síncope.

Trastornos Gastrointestinales: Disfagia, lengua hinchada.

Trastornos de la Piel y del Tejido Subcutáneo: Angioedema, rash.

Trastornos Renales y Urinarios: Enuresis, incontinencia urinaria.

Trastornos del Sistema Reproductivo y Mamas: Galactorrea, priapismo.

~~Niños y Adolescentes con Manía Bipolar~~

~~Ziprasidona oral se ha administrado a 208 pacientes pediátricos con trastorno bipolar en ensayos clínicos (Ver Sección 5.1 Propiedades Farmacodinámicas). Las reacciones adversas más frecuentes (comunicadas con una frecuencia de >10%) fueron sedación, somnolencia, dolor de cabeza, fatiga y náuseas. La frecuencia, tipo y gravedad de las reacciones adversas en estos sujetos fueron generalmente similares a las de los adultos con trastorno bipolar que reciben tratamiento con ziprasidona.~~

~~Ziprasidona se asoció con una prolongación del intervalo QT leve a moderada relacionada con la dosis, en el ensayo clínico pediátrico bipolar, similar al observado en la población adulta.~~

~~No fueron reportadas convulsiones tónicas clónicas e hipotensión en el grupo placebo controlados del ensayo clínico pediátrico bipolar.~~

4.9 Sobredosis

La experiencia de sobredosis 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 sobredosis aguda, se debe establecer y mantener una vía aérea y asegurar una adecuada ventilación y oxigenación. Se debe considerar efectuar un lavado gástrico (después de intubación si el paciente está inconsciente) y la administración de carbón activado, conjuntamente con un laxante. La posibilidad de embotamiento, convulsiones o reacciones distónicas de la

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

ZELDOX CÁPSULAS 80 mg

CONFIDENCIAL

cabeza y del cuello después de la sobredosis, puede crear un riesgo de aspiración al inducir el vómito. En los casos de síntomas extrapiramidales severos, se debe administrar medicamentos anticolinérgicos.

Se debe iniciar inmediatamente el monitoreo cardiovascular, el cual debe incluir un monitoreo electrocardiográfico continuo, para identificar posibles arritmias. Si se administra una terapia antiarrítmica, la disopiramida, procainamida y quinidina tienen un riesgo teórico de efecto aditivo que prolongue el QT, el que podría sumarse a los de la ziprasidona.

La hipotensión y el colapso circulatorio deben ser tratados con medidas adecuadas tales como por ejemplo, fluidos intravenosos. Si se utilizan agentes simpaticomiméticos para el soporte vascular, no se debe utilizar adrenalina y dopamina, ya que la estimulación beta combinada con el antagonismo α_1 asociado con ziprasidona puede empeorar la hipotensión. Del mismo modo, es razonable esperar que las propiedades bloqueadoras alfa-adrenérgicas de bretilio puedan ser aditivas con las de ziprasidona, dando como resultado una hipotensión problemática.

Debido al alto grado de unión de ziprasidona con las proteínas plasmáticas, es poco probable que la hemodiálisis sea de utilidad para el tratamiento de la sobredosis.

La vigilancia y el monitoreo médico debe ser continuo, hasta que el paciente se haya recuperado.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades Farmacodinámicas

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

Estudios de Unión a Receptores

Ziprasidona tiene una alta afinidad por los receptores de dopamina tipo 2 (D_2) y una afinidad sustancialmente mayor hacia los receptores de serotonina tipo 2_A ($5HT_{2A}$). Ziprasidona también interactúa con los receptores de serotonina $5HT_{2C}$, $5HT_{1D}$ y $5HT_{1A}$, siendo su afinidad por ellos igual o mayor que su afinidad por el receptor D_2 . Ziprasidona tiene afinidad moderada por los transportadores neuronales de serotonina y norepinefrina. Ziprasidona presenta afinidad moderada por los receptores H_1 y α_1 de la histamina. El antagonismo de estos últimos receptores, se ha relacionado con somnolencia e hipotensión ortostática, respectivamente. Ziprasidona ha demostrado que tiene una afinidad insignificante por los receptores muscarínicos M_1 . El antagonismo a este receptor se ha relacionado con deterioro de la memoria.

Estudios Funcionales de Receptores

Se demostró que ziprasidona es un antagonista de ambos receptores tipo 2_A de la serotonina ($5HT_{2A}$) y tipo 2 de la dopamina (D_2). Se ha propuesto que la actividad antipsicótica es mediada, en parte, a través de esta combinación de acciones antagonistas.

REF.: MT10854/09

Reg. ISP N° F-11825/07

ZELDOX CÁPSULAS 80 mg



CONFIDENCIAL

La ziprasidona también es un antagonista potente de los receptores $5HT_{2C}$ y $5HT_{1D}$, un agonista potente del receptor $5HT_{1A}$ e inhibe la recaptación neuronal de norepinefrina y serotonina.

Estudios TEP en Humanos

Usando tomografía por emisión de positrones (TEP), se demostró que el bloqueo de los receptores, a las 12 horas de administrar dosis de 40 mg de ziprasidona oral, fue mayor de 80% para los receptores tipo $5HT_{2A}$ y mayor de 50% para los receptores tipo D_2 .

Información Adicional de Estudios Clínicos

En un estudio comparativo doble-ciego, se midieron parámetros metabólicos que incluían peso, niveles en ayuno de colesterol total, triglicéridos, insulina y un índice de resistencia a la insulina (RI). En los pacientes que recibían ziprasidona, no se observaron cambios significativos desde línea-base en ninguno de estos parámetros metabólicos.

Tratamiento de Mantenimiento en Manía Bipolar

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

La eficacia de ziprasidona en el tratamiento de mantenimiento del trastorno bipolar I se estableció en un ensayo de 6 meses placebo-controlado, en pacientes que cumplieron criterios DSM-IV para trastorno bipolar I. El ensayo incluyó pacientes en que los episodios más reciente fueron maníacos o mixtos, con o sin características psicóticas. En la fase abierta, los pacientes fueron requeridos a estar estable con ziprasidona más litio o ácido valproico durante al menos 8 semanas con el fin de ser randomizados. En la fase doble ciego randomizada de 6 meses, los pacientes continuaron el tratamiento con litio o ácido valproico y fueron randomizados para recibir también ziprasidona (administrada dos veces al día totalizando 80 a 160 mg por día), o placebo. En general, en la fase de mantenimiento, los pacientes continuaron en la misma dosis en la que se estabilizaron durante la fase de estabilización. El principal punto final en este estudio fue el tiempo de recurrencia de un episodio de ánimo (maníaco, mixto o episodio depresivo). Un episodio de estado de ánimo se definió como el inicio de la medicación o la hospitalización por un episodio de ánimo; puntuación MRS ≥ 18 o puntuación MADRS ≥ 18 a 2 evaluaciones consecutivas separadas por no más de 10 días, o discontinuación del estudio debido a un episodio de ánimo. Un total de 584 sujetos fueron tratados en el período de estabilización abierta. En la fase de randomización doble ciego, 127 sujetos fueron tratados con ziprasidona y 112 sujetos fueron tratados con placebo. Ziprasidone fue superior al placebo en el aumento del tiempo de recurrencia de un episodio de ánimo.

ZELDOX CÁPSULAS 80 mg

CONFIDENCIAL

~~La eficacia de ziprasidona en el tratamiento del Trastorno Bipolar I en pacientes pediátricos (edad de 10 a 17 años) fue evaluada en un ensayo placebo controlado de 4 semanas de duración (n=237) de pacientes hospitalizados o ambulatorios que cumplían los criterios DSM-IV para episodios maníacos o mixtos con o sin síntomas psicóticos del Trastorno Bipolar I y tenían una puntuación Y-MRS ≥ 17 en la línea de base. Este ensayo doble ciego controlado con placebo comparó ziprasidona oral dosis flexible (80-160 mg/día (40-80 mg BID) en dos dosis divididas para pacientes con un peso ≥ 45 kg, 40-80 mg/día (20-40 mg BID) para pacientes que pesaban <45 kg) con placebo. Ziprasidona se administró como una dosis única de 20 mg el primer día, luego se tituló durante 1-2 semanas, en dos dosis diarias, con un rango objetivo de 120-160 mg/día para pacientes con un peso ≥ 45 kg, ó 60-80 mg/día para pacientes que pesaban <45 kg. La dosificación asimétrica, con dosis en la mañana de 20 mg ó 40 mg menos que la dosis de la noche, estaba permitida. Ziprasidona fue superior al placebo en el cambio desde la línea basal hasta la semana 4 en la puntuación total Y-MRS. En este ensayo clínico, la dosis media diaria administrada fue 119 mg y 69 mg en los pacientes con un peso ≥ 45 kg y <45 kg, respectivamente. Ziprasidona ha sido evaluada por seguridad en 208 pacientes pediátricos (edad de 10 a 17 años) quienes participaron en ensayos clínicos en manía bipolar de dosis múltiples; un total de 82 pacientes pediátricos con Trastorno Bipolar I fueron dosificados con ziprasidona oral por al menos 180 días. En un ensayo de 4 semanas en pacientes pediátricos (10-17 años) con manía bipolar, no hubieron diferencias entre ziprasidona y los pacientes con placebo en el cambio promedio desde la línea base en peso corporal, de la glucosa en ayunas, colesterol total, colesterol LDL, o niveles de triglicéidos.~~

5.2 Propiedades Farmacocinéticas

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

Después de la administración oral de dosis múltiples de ziprasidona con alimentos, las concentraciones séricas peak se producen típicamente seis a ocho horas post-dosis. Ziprasidona demostró una cinética lineal dentro del rango de dosis terapéuticas de 40-80 mg dos veces al día, en sujetos alimentados.

La biodisponibilidad absoluta de una dosis de 20 mg es de 60% con alimentos. La absorción de ziprasidona se reduce hasta 50%, cuando se administra en condiciones de ayuno.

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

La vida media de eliminación terminal promedio de ziprasidona en estado estacionario, es de aproximadamente 6,6 horas después de la administración oral. La depuración sistémica promedio de ziprasidona administrada por vía intravenosa, es de 7,5

REF.: MT10854/09

Reg. ISP N° F-11825/07

ZELDOX CÁPSULAS 80 mg



CONFIDENCIAL

mL/min/kg y el volumen de distribución es de aproximadamente 1,5 L/kg. Ziprasidona se une extensamente (>99%) a las proteínas plasmáticas y aparentemente esta unión es independiente de la concentración.

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

Los estudios *in vitro* indican que CYP3A4 es el principal citocromo P-450 que cataliza el metabolismo oxidativo de ziprasidona. La S-metil-dihidroziprasidona se genera en dos etapas, catalizadas por aldehído-oxidasa y tiol metil-transferasa.

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

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

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

~~La farmacocinética de ziprasidona en pacientes pediátricos de 10 a 17 años de edad fue similar a la de los adultos, después de corregir las diferencias por el peso corporal.~~

La evaluación farmacocinética de pacientes tratados oralmente no reveló ninguna diferencia farmacocinética significativa entre fumadores y no fumadores.

No se han observado diferencias marcadas en la farmacocinética de ziprasidona oral en pacientes con deterioro de la función renal moderado a severo, comparativamente con sujetos con funcionamiento renal normal. Se desconoce si las concentraciones séricas de los metabolitos, son mayores en esos pacientes.

FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL

ZELDOX CÁPSULAS 80 mg

CONFIDENCIAL

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

5.3 Información de Seguridad Preclínica

La información de seguridad preclínica con ziprasidona no revela riesgos especiales para los seres humanos, basados en estudios convencionales de seguridad farmacológica, genotoxicidad y potencial carcinogénico. En estudios de reproducción efectuados en ratas y conejos, no hubo ninguna evidencia de teratogenicidad de ziprasidona. Se observaron eventos adversos sobre la fertilidad e incremento en el número de crías nacidas muertas, disminución del peso de las crías y retraso en el desarrollo funcional, con la administración de dosis que ocasionaron efectos adversos sugestivos de 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 en humanos recibiendo dosis terapéuticas.

6. DETALLES FARMACÉUTICOS**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL****6.1 Lista de Excipientes**

Lactosa monohidratada, almidón de maíz pregelatinizado, estearato de magnesio, gelatina, dióxido de titanio, óxido de hierro negro. Además las cápsulas de 20, 40 y 80 mg contienen Colorante FD & C azul N°2.

6.2 Incompatibilidades

Ninguna conocida.

6.3 Período de Validez

48 meses

6.4 Precauciones Especiales de Almacenaje

Almacenar a no más de 30° C.

REF.: MT10854/09

Reg. ISP N° F-11825/07

ZELDOX CÁPSULAS 80 mg



CONFIDENCIAL

6.5 Naturaleza y Contenido del Envase

Estuche de cartulina impreso que contiene cápsulas en blister de Aluminio/ PVC/ Poliamida con respaldo de Aluminio/ PVC impreso y/o frasco de polietileno de alta densidad, rotulado, con tapa de polipropileno.

6.6 Instrucciones para Uso y Manipulación

Sin requerimientos especiales.

Pfizer Chile S.A.
Depto. Médico.
Av. Las Américas 173, Cerrillos, Santiago.
Fono: 2412035

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**