FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Zeldox 20 mg cápsulas duras
Zeldox 40 mg cápsulas duras
Zeldox 60 mg cápsulas duras
Zeldox 80 mg cápsulas duras

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada cápsula dura contiene ziprasidona hidrocloruro monohidrato equivalente a 20 mg, 40 mg, 60 mg o 80 mg de ziprasidona.

Excipiente(s) con efecto conocido:
Cada cápsula de 20 mg contiene 66,1 mg de lactosa monohidrato.
Cada cápsula de 40 mg contiene 87,83 mg de lactosa monohidrato.
Cada cápsula de 60 mg contiene 131,74 mg de lactosa monohidrato.
Cada cápsula de 80 mg contiene 175,65 mg de lactosa monohidrato.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsula dura
20 mg - cápsulas azul/blanco del nº 4 marcadas “VTRS” y ZDX 20.
40 mg - cápsulas azules del nº 4, marcadas “VTRS” y ZDX 40.
60 mg - cápsulas blancas del nº 3, marcadas “VTRS” y ZDX 60.
80 mg - cápsulas azul/blanco del nº 2, marcadas “VTRS” y ZDX 80

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Ziprasidona está indicada para el tratamiento de la esquizofrenia en adultos.

Ziprasidona está indicada para el tratamiento de episodios maníacos o mixtos de gravedad moderada asociados con trastorno bipolar en adultos y en niños y adolescentes de 10 a 17 años (no se ha establecido la prevención de episodios en trastorno bipolar – véase la sección 5.1).

4.2. Posología y forma de administración

Posología

Adultos
La dosis recomendada en el tratamiento agudo de la esquizofrenia y de la manía bipolar es de 40 mg dos veces al día administrada con alimentos. La dosis diaria puede ser ajustada posteriormente según la

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

respuesta clínica del paciente hasta una dosis máxima de 80 mg dos veces al día. Si está indicado, la dosis máxima recomendada puede alcanzarse tan rápidamente como al tercer día de tratamiento.

Es de particular importancia no sobrepasar la dosis máxima puesto que no se ha establecido el perfil de seguridad por encima de 160 mg/día, y ziprasidona se asocia a una prolongación del intervalo QT dependiente de la dosis (véanse las secciones 4.3 y 4.4).

En el tratamiento de mantenimiento de esquizofrenia los pacientes deberían ser tratados con la dosis mínima eficaz; en muchos casos una dosis de 20 mg dos veces al día puede ser suficiente.

Pacientes de edad avanzada
Normalmente, no está indicada una dosis inicial más baja pero debe considerarse para pacientes de 65 o más años cuando existan factores clínicos que así lo requieran.

Pacientes con insuficiencia renal
No se requieren ajustes de dosis en pacientes con insuficiencia renal (ver sección 5.2).

Pacientes con insuficiencia hepática
En pacientes con insuficiencia hepática deberá considerarse la administración de dosis más bajas. (ver secciones 4.4 y 5.2).

Población pediátrica

Manía bipolar

La dosis recomendada, en el tratamiento agudo de la manía bipolar, en pacientes pediátricos (de 10 a 17 años) es de 20 mg el primer día de tratamiento, administrados en una única toma, y con alimentos. Posteriormente, se debe ajustar la dosis durante 1-2 semanas hasta alcanzar los 120-160 mg/día en el caso de pacientes con peso ≥ 45 kg, o hasta alcanzar los 60-80 mg/día en aquellos pacientes con un peso < 45 kg. Durante el ajuste de dosis ziprasidona se ha de administrar con alimentos y en dos tomas al día. Las siguientes dosis se han de ajustar en base al estado clínico individual del paciente dentro de un rango de 80-160 mg/día en pacientes con un peso ≥ 45 kg o de 40-80 mg/día en pacientes con un peso < 45 kg. Durante los ensayos clínicos se permitió una pauta de dosis asimétrica, con 20 mg ó 40 mg menos de dosis en las tomas de mañana respecto a las de la noche (ver secciones 4.4, 5.1 y 5.2).

Es de particular importancia no sobrepasar la dosis máxima por rango de peso, puesto que no se ha establecido el perfil de seguridad por encima de la dosis máxima (160 mg/día en niños con peso ≥ 45 kg y 80 mg/día en niños con peso < 45 kg), y ziprasidona se asocia a una prolongación del intervalo QT dependiente de la dosis (ver secciones 4.3 y 4.4).

Esquizofrenia

No se ha establecido la seguridad y eficacia de ziprasidona en pacientes pediátricos con esquizofrenia (ver secciones 4.4 y 5.1).

<u>Forma de administración</u>

Para uso oral.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Las cápsulas se deben tomar con alimentos y tragar enteras sin masticar, aplastar o abrir previamente porque puede afectar a la absorción del medicamento.

4.3. Contraindicaciones

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

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

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

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Se debe realizar una historia médica, incluyendo una evaluación de antecedentes familiares, así como un examen físico con el fin de identificar a los pacientes para los que no está recomendado el tratamiento con ziprasidona (ver sección 4.3).

Intervalo QT

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

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

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

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

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de ziprasidona en el tratamiento de la esquizofrenia en niños y adolescentes (ver sección 5.1).

Síndrome neuroléptico maligno (SNM)

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

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

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

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

Discinesia tardía

Existe la posibilidad de que ziprasidona dé lugar a discinesia tardía y a otros síndromes extrapiramidales tardíos tras un tratamiento de larga duración. Se sabe que los pacientes con trastorno bipolar son especialmente vulnerables a este tipo de síntomas. Esto sucede con más frecuencia a medida que se incrementa la duración del tratamiento y la edad. Si aparecen signos o síntomas de discinesia tardía, debe considerarse la reducción de la dosis o la interrupción del tratamiento con ziprasidona.

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

Convulsiones

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

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

Medicamentos que contienen lactosa
Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Zeldox contiene sodio
Zeldox contiene menos de 23 mg de sodio (1 mmol) por cápsula; esto es, esencialmente "exento de sodio".

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

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

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

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

Priapismo
Se han notificado casos de priapismo con el uso de antipsicóticos, incluyendo ziprasidona. Esta reacción adversa, como con otros medicamentos psicotrópicos, no pareció ser dependiente de la dosis y no se vio que tuviera relación con la duración del tratamiento.

Hiperprolactinemia
Como con otros medicamentos antagonistas del receptor de dopamina D2, la ziprasidona puede elevar los niveles de prolactina. Se han notificado alteraciones como galactorrea, amenorrea, ginecomastia e impotencia con los compuestos que elevan la prolactina. Una hiperprolactinemia de larga duración cuando está asociada a hipogonadismo puede llevar a una disminución en la densidad ósea.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

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

No se han realizado estudios de interacción de ziprasidona con otros medicamentos en niños.

<u>Medicamentos para SNC/alcohol</u>

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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

Efecto de ziprasidona sobre otros medicamentos

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

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

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

Puesto que tanto ziprasidona como litio se asocian con cambios en la conducción cardiaca, la combinación de ambos podría plantear un riesgo de interacciones farmacodinámicas, incluyendo arritmias, no obstante, en ensayos clínicos controlados, la combinación de ziprasidona y litio no ha demostrado un aumento del riesgo clínico en comparación con la administración solamente de litio.

Existen datos limitados sobre la administración conjunta con el estabilizador del ánimo carbamazepina . Una interacción farmacocinética entre ziprasidona y valproato es poco probable debido a la falta de vías metabólicas comunes para los dos medicamentos. En un estudio en pacientes, la administración concomitante de ziprasidona y valproato mostró que las concentraciones medias de valproato estaban dentro de los rangos terapéuticos en comparación con la administración de valproato con placebo.

Efectos de otros medicamentos sobre ziprasidona

El inhibidor de la CYP3A4, ketoconazol (400 mg/día), que también inhibe la *p-gp*, dio lugar a un incremento de las concentraciones en suero de ziprasidona de <40%. Las concentraciones en suero de S-metildihidroziprasidona y de ziprasidona sulfóxido, a la T_{max} esperada de ziprasidona, se incrementaron en un 55% y en un 8%, respectivamente. No se observó prolongación adicional del intervalo QTc. No es probable que los cambios en la farmacocinética debidos a la administración junto con inhibidores potentes de la CYP3A4 tengan importancia clínica, por lo que no se requiere un ajuste de dosis. Los resultados *in vitro* y en animales sugieren que ziprasidona puede ser un substrato de la P-glicoproteina (*p-gp)*. La relevancia de este dato en ensayos *in vivo* sigue siendo desconocida en humanos. Dado que ziprasidona es un sustrato de la CYP3A4, y la inducción de la CYP3A4 y de la *p-gp* está relacionada, la administración concomitante de inductores de la CYP3A4 y de la *p-gp* como carbamazepina, rifampina y la Hierba de San Juan puede disminuir la concentración de ziprasidona.

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

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

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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

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

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

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

Embarazo

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

Efecto de clase de los antipsicóticos
Los neonatos expuestos a antipsicóticos (incluyendo ziprasidona) durante el tercer trimestre de embarazo tienen riesgo de sufrir reacciones adversas incluyendo síntomas extrapiramidales y/o de retirada que puede diferir en gravedad y duración tras el parto. Se ha notificado casos de agitación, hipertonía, hipotonía, temblor, somnolencia, dificultad respiratoria, o desordenes en la alimentación. Por consiguiente, los recién nacidos deben ser vigilados cuidadosamente. Zeldox no debe ser usado durante el embarazo a no ser que sea claramente necesario. Si durante el embarazo es necesaria la interrupción del tratamiento, ésta no debe ser realizada de manera repentina.

Lactancia

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

Fertilidad

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

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

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

4.8. Reacciones adversas

En los ensayos clínicos (ver sección 5.1) se ha administrado ziprasidona por vía oral a aproximadamente 6500 sujetos adultos. Las reacciones adversas medicamentosas más frecuentes en los ensayos clínicos de esquizofrenia fueron insomnio, somnolencia, cefalea y agitación. En los ensayos clínicos de manía bipolar, las reacciones adversas medicamentosas más frecuentes fueron sedación, cefalea y somnolencia.

La tabla siguiente contiene las reacciones adversas medicamentosas notificadas durante los estudios controlados en esquizofrenia y manía bipolar.

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

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

Sistema de clasificación de órganos	**Muy frecuentes (≥1/10)**	**Frecuentes (≥1/100 a <1/10)**	**Poco frecuentes (≥1/1.000 a <1/100)**	**Raras (≥1/10.000 a <1/1.000)**	**Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)**
Trastornos del sistema inmunológico			Hipersensibilidad	Reacción anafiláctica	
Infecciones e infestaciones		Rinitis			
Trastornos de la sangre y del sistema linfático				Linfopenia, recuento elevado de eosinófilos	
Trastornos endocrinos			Hiperprolactinemia		
Trastornos del metabolismo y de la nutrición			Apetito aumentado	Hipocalcemia	
Trastornos psiquiátricos	Insomnio	Manía, agitación, ansiedad, inquietud	Crisis de angustia, pesadillas, nerviosismo, síntomas depresivos, libido disminuida	Hipomanía, bradifrenia, anorgasmia, indiferencia afectiva	
Trastornos del sistema nervioso	Somnolencia, cefalea	Distonía, trastorno extrapiramidal, parkinsonismo, discinesia tardía, discinesia, hipertonía, acatisia, temblor, mareo,	Síncope, convulsión de gran mal, ataxia, acinesia, síndrome de las piernas inquietas, alteración de la marcha, babeo, parestesia, hipoestesia, disartria, alteración de la atención,	Síndrome neuroléptico maligno, síndrome serotoninérgico, parálisis facial, paresia	

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Sistema de clasificación de órganos	Muy frecuentes (≥1/10)	Frecuentes (≥1/100 a <1/10)	Poco frecuentes (≥1/1.000 a <1/100)	Raras (≥1/10.000 a <1/1.000)	Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
		sedación	hipersomnia, letargia		
Trastornos oculares		Visión borrosa, alteración visual	Crisis oculogira, fotofobia, ojos secos	Ambliopía, prurito en el ojo	
Trastornos del oído y del laberinto			Vértigo, acúfenos, dolor de oídos		
Trastornos cardiacos		Taquicardia	Palpitaciones	*Torsade de pointes*	
Trastornos vasculares		Hipertensión	Crisis hipertensiva, hipotensión ortostática, hipotensión	Hipertensión sistólica, hipertensión diastólica, presión arterial lábil	Embolia venosa
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			Sensación de opresión en la garganta, disnea, dolor orofaríngeo	Laringoespasmo, hipo	
Trastornos gastrointestinales		Vómitos, diarrea, náuseas, estreñimiento, hipersecreción salival, boca seca, dispepsia	Disfagia, gastritis, enfermedad por reflujo gastroesofágico, molestia abdominal, trastorno de la lengua, flatulencia	Deposiciones blandas	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Erupción	Urticaria, erupción maculopapular, acné, alopecia	Síndrome de hipersensibilidad a medicamentos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), psoriasis, angioedema, dermatitis alérgica, hinchazón de cara, eritema, erupción papular, irritación de la piel	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Rigidez muscular	Tortícolis, espasmos musculares, dolor en las extremidades, molestia musculoesquelética	Trismo	

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Sistema de clasificación de órganos	Muy frecuentes (≥1/10)	Frecuentes (≥1/100 a <1/10)	Poco frecuentes (≥1/1.000 a <1/100)	Raras (≥1/10.000 a <1/1.000)	Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
			, rigidez articular		
Trastornos renales y urinarios			Incontinencia urinaria, disuria	Retención urinaria, enuresis	
Embarazo, puerperio y enfermedades perinatales				Síndrome de abstinencia neonatal	
Trastornos del aparato reproductor y de la mama		Disfunción sexual masculina	Galactorrea, ginecomastia, amenorrea	Priapismo, erección aumentada, disfunción eréctil	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Pirexia, dolor, astenia, fatiga	Malestar torácico, sed	Sensación de calor	
Exploraciones complementarias		Peso disminuido, peso aumentado	Intervalo QT prolongado en el electrocardiograma, prueba anormal de función hepática	Lactatodeshidrogenasa elevada en sangre	

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

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

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

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Población pediátrica

En los ensayos clínicos controlados con placebo de trastorno bipolar (en sujetos de 10-17 años), las reacciones adversas más frecuentes (notificadas con una frecuencia >10%) fueron sedación, somnolencia, cefalea, fatiga, náuseas, mareos, vómitos, disminución del apetito y trastorno extrapiramidal. En un ensayo controlado con placebo de esquizofrenia (en sujetos de 13-17 años), las reacciones adversas más frecuentes (notificadas con una frecuencia >10%) fueron somnolencia y trastorno extrapiramidal. El perfil de seguridad pediátrico de ziprasidona fue generalmente similar al perfil de los adultos. Sin embargo, se observó una alta incidencia de sedación y somnolencia en los estudios pediátricos.

En ensayos clínicos pediátricos, ziprasidona se asoció con una prolongación leve-moderada del intervalo QT dosis-dependiente muy similar a la observada en la población adulta. No se han notificado convulsiones tonicoclónicas ni hipotensión en los ensayos clínicos controlados con placebo en trastorno bipolar en pediatría.

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

4.9. Sobredosis

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

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

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

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

Ziprasidona tiene una elevada afinidad por los receptores dopaminérgicos tipo 2 (D_2) y una afinidad notablemente mayor por los receptores serotoninérgicos tipo 2_A ($5HT_{2A}$). El bloqueo de receptores a las 12 horas de una dosis única de 40 mg, fue superior al 80% en receptores de serotonina tipo 2_A y superior al 50% en receptores D_2 utilizando la tomografía de emisión de positrones (PET). Ziprasidona también interacciona con los receptores serotoninérgicos $5HT_{2c}$, $5HT_{1D}$, y $5HT_{1A}$, siendo su afinidad por estos receptores igual o superior a la que presenta por el receptor D_2. Ziprasidona tiene una afinidad moderada por los transportadores neuronales de serotonina y noradrenalina. Ziprasidona ha mostrado una afinidad moderada por los receptores H(1) para histamina y alfa(1). Ziprasidona demuestra una muy escasa afinidad por los receptores muscarínicos M(1).

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Ziprasidona ha demostrado ser antagonista de los receptores serotoninérgicos tipo 2_A ($5HT_{2A}$) y dopaminérgicos tipo 2 (D_2). Se ha propuesto que la actividad terapéutica está mediada, en parte, a través de esta combinación de actividades antagonistas. Ziprasidona también es un potente antagonista de los receptores $5HT_{2c}$ y $5HT_{1D}$, un potente agonista en los receptores $5HT_{1A}$, e inhibe la recaptación neuronal de noradrenalina y serotonina.

Información adicional sobre ensayos clínicos

Esquizofrenia
En un estudio de 52 semanas, ziprasidona resultó ser eficaz en el mantenimiento de la mejoría clínica durante el tratamiento de continuación en pacientes que mostraron una respuesta inicial al tratamiento. No hubo una evidencia clara de una relación dosis-respuesta entre los grupos de ziprasidona. En este estudio, que incluía pacientes con síntomas tanto positivos como negativos, se demostró la eficacia de ziprasidona tanto en síntomas positivos como negativos.

La incidencia de aumento de peso corporal, notificada como reacción adversa en estudios de esquizofrenia de corta duración (4-6 semanas), fue escasa e idéntica en los pacientes tratados con ziprasidona y en los pacientes tratados con placebo (0,4% en ambos casos). En un estudio controlado con placebo, de un año de duración, se observó un valor de la mediana de pérdida de peso de 1-3 kg en pacientes tratados con ziprasidona frente a un valor de mediana de pérdida de peso de 3 kg en pacientes tratados con placebo.

En un estudio de esquizofrenia comparativo, doble ciego, se determinaron parámetros metabólicos que incluían peso y niveles de insulina en ayunas, colesterol total y triglicéridos así como un índice de resistencia a insulina (IR). En pacientes tratados con ziprasidona, no se observaron cambios importantes con respecto al inicio del estudio en ninguno de estos parámetros metabólicos.

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

Manía bipolar

La eficacia de ziprasidona en adultos con manía se ha establecido en dos ensayos controlados con placebo, doble ciego, de 3 semanas de duración que compararon ziprasidona con placebo, y en un ensayo doble ciego, de 12 semanas de duración que comparó ziprasidona con haloperidol y placebo. Estos estudios incluyeron aproximadamente 850 pacientes que cumplían con los criterios DSM-IV para trastorno bipolar I con un episodio maníaco agudo o mixto, con o sin síntomas psicóticos. Los síntomas psicóticos estaban presentes al inicio de los estudios en un 49,7%, 34,7% y 34,9%. La eficacia se evaluó utilizando la Escala de Evaluación de Manía (Mania Rating Scale - MRS). La escala de Impresión Clínica Global de Gravedad (Clinical Global Impresión-Severity. CGI-S) fue también un parámetro de eficacia co-primario o secundario en estos estudios. El tratamiento con ziprasidona (40-80 mg dos veces al día, dosis media diaria

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

120 mg) dio lugar a una mejoría estadísticamente significativa tanto en las puntuaciones de la MRS como de la CGI-S en la última visita (3 semanas) en comparación con placebo. En el estudio a 12 semanas, el tratamiento con haloperidol (dosis media diaria 16 mg) dio lugar a una disminución significativamente mayor en la puntuación de la MRS en comparación con ziprasidona (dosis media diaria 121 mg). Ziprasidona demostró una eficacia comparable a haloperidol en términos de proporción de pacientes que mantienen una respuesta al tratamiento desde la semana 3 a la semana 12.

La eficacia de ziprasidona en el tratamiento del trastorno bipolar I en pacientes pediátricos (10-17 años de edad) fue evaluada en un ensayo controlado con placebo de 4 semanas de duración (n=237) en pacientes (requiriendo o no hospitalización) que cumplían con los criterios DSM-IV para trastorno bipolar I con un episodio maníaco o mixto, con o sin síntomas psicóticos y tenían una puntuación ≥17 al inicio del estudio en la escala Y-MRS (Young - Mania Rating Scale). Este ensayo doble ciego, controlado con placebo comparó la flexibilidad de dosis de ziprasidona vía oral (80-160 mg/día (40-80 mg/dos veces al día) dividida en dos tomas al día en pacientes con peso ≥45 kg; 40-80 mg/día (20-40 mg/dos veces al día) en pacientes con peso <45 kg) frente a placebo. Ziprasidona se administró en una dosis única de 20 mg el primer día y después se ajustó la dosis durante 1-2 semanas, en dos tomas diarias, hasta alcanzar un rango de dosis de 120-160 mg/día en pacientes con peso ≥45 kg, ó 60-80 mg/día en pacientes con peso <45 kg. Se permitió una pauta de dosis asimétrica, con 20 mg ó 40 mg menos de dosis en las tomas de mañana respecto a las de la noche. Ziprasidona fue superior a placebo en la variación de la puntuación global Y-MRS desde el inicio del estudio hasta la 4ª semana. En este ensayos clínico, las dosis medias administradas fueron de 119 mg y 69 mg en pacientes con peso ≥45 kg y <45 kg respectivamente.

No hay estudios clínicos a largo plazo en pacientes adultos que investiguen la eficacia de ziprasidona en la prevención de la recurrencia de los síntomas maníaco/depresivos.

Estudios pediátricos

Manía bipolar
Se ha evaluado la seguridad de ziprasidona en 237 pacientes pediátricos (de 10 a 17 años) que participaron en ensayos clínicos de múltiples dosis en manía bipolar; un total de 31 pacientes pediátricos con trastorno bipolar tipo I fueron tratados con ziprasidona vía oral durante al menos 180 días.

En un estudio de 4 semanas en pacientes pediátricos (10-17 años) con manía bipolar, no hubo diferencias en el cambio medio respecto al peso corporal, los niveles de glucosa en ayunas, colesterol total, colesterol LDL o triglicérido, entre los pacientes con ziprasidona y los de placebo.

La eficacia de ziprasidona en el tratamiento del Trastorno Bipolar tipo I se evaluó en un estudio poscomercialización en pacientes pediátricos (n = 171 [población de seguridad]; n = 168 [población por ITT]) que cumplían con los criterios DSM 5 para el Trastorno Bipolar tipo I (maníaco o mixto) al inicio del estudio. El estudio comparó la flexibilidad de dosis de ziprasidona por vía oral (80-160 mg/día [40-80 mg dos veces al día] en pacientes con un peso ≥45 kg; 40-80 mg/día [20-40 mg dos veces al día] en pacientes con un peso <45 kg) frente a placebo durante un periodo de 4 semanas. El estudio demostró que ziprasidona fue superior al placebo en el cambio desde el inicio del estudio hasta la semana 4 en la puntuación total del Y MRS. El estudio no observó ninguna diferencia relevante en el cambio medio respecto al peso corporal, los niveles de glucosa en ayunas, colesterol total, colesterol LDL o triglicéridos entre los pacientes tratados con ziprasidona o placebo.

No hay ensayos clínicos doble ciego a largo plazo en los que se haya investigado la eficacia y tolerabilidad de ziprasidona en niños y adolescentes.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

No hay estudios clínicos a largo plazo en pacientes pediátricos que investiguen la eficacia de ziprasidona en la prevención de recurrencias de los síntomas maníaco/depresivos.

Esquizofrenia
El programa de esquizofrenia pediátrica fue un ensayo controlado con placebo a corto plazo de 6 semanas (A1281134), seguido de un estudio de extensión abierto de 26 semanas (A1281135) que fue diseñado para proporcionar información sobre la eficacia, seguridad y tolerabilidad de ziprasidona oral (40 80 mg dos veces al día con las comidas) durante su administración a largo plazo en adolescentes de 13 a 17 años (inclusive) con esquizofrenia. Pfizer suspendió el estudio pediátrico de Zeldox en esquizofrenia debido a la falta de eficacia (ver sección 4.2).

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Tras la administración oral de dosis múltiples de ziprasidona con alimentos, las concentraciones plasmáticas máximas se obtuvieron habitualmente entre las 6 y 8 horas tras la administración. La biodisponibilidad absoluta posprandial de una dosis de 20 mg es del 60%. Los estudios farmacocinéticos han demostrado que la biodisponibilidad de ziprasidona se incrementa hasta el 100% en presencia de alimentos. Por lo tanto, se recomienda que ziprasidona se administre con alimentos.

Distribución

El volumen de distribución es aproximadamente de 1,1 L/kg. La unión a proteínas plasmáticas de ziprasidona es superior al 99%.

Biotransformación y eliminación
La semivida media de eliminación terminal de ziprasidona tras su administración oral es de 6,6 horas. El estado estacionario se alcanza en el intervalo de 1 a 3 días. El aclaramiento medio de ziprasidona cuando se administra por vía intravenosa es de 5 ml/min/kg. Aproximadamente el 20% de la dosis se excreta en orina y aproximadamente un 66% se elimina en heces.

Ziprasidona muestra una farmacocinética lineal dentro del rango de dosis terapéutica de 40 a 80 mg dos veces al día después de las comidas.

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

Ziprasidona se metaboliza principalmente a través de dos vías: reducción y metilación para generar S-metildihidroziprasidona, que representa aproximadamente dos tercios del metabolismo, y metabolismo oxidativo, que representa el tercio restante. Estudios *in vitro* con fracciones subcelulares hepáticas de seres humanos indican que S-metildihidroziprasidona se genera en dos pasos. Según dichos estudios, el primer paso está mediado principalmente por una reducción química mediante glutatión y una reducción enzimática mediante aldehído-oxidasa. El segundo paso es la metilación mediada por una tiol-metiltransferasa. Los estudios *in vitro* indican que la CYP3A4 es la isoenzima del citocromo P450 más

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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

Ziprasidona, S-metildihidroziprasidona y ziprasidona sulfóxido, analizados *in vitro*, comparten propiedades que pueden predecir un efecto de prolongación del intervalo QTc. La S-metildihidroziprasidona es eliminada principalmente en heces, presumiblemente por excreción biliar, con una pequeña contribución del metabolismo catalizado por la CYP3A4. Ziprasidona sulfóxido es eliminado por excreción renal y por metabolismo secundario catalizado por la CYP3A4.

Poblaciones especiales
El estudio farmacocinético de pacientes no ha revelado ninguna diferencia farmacocinética significativa entre fumadores y no fumadores.

No se ha observado ninguna diferencia clínicamente significativa en los parámetros farmacocinéticos de ziprasidona por razones de edad o sexo. La farmacocinética de ziprasidona en pacientes pediátricos de 10 a 17 años de edad fue similar a la observada en adultos tras corregir las diferencias en el peso corporal.

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

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

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

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

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Contenido:
Lactosa monohidrato
Almidón de maíz pregelatinizado
Estearato de magnesio.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Cubierta de la cápsula:
Gelatina
Dióxido de titanio (E171)
Lauril sulfato de sodio (dodecil sulfato de sodio)
Indigotina (E132, sólo en cápsulas de 20 mg, 40 mg y 80 mg).

Tinta de impresión:
Shellac
Propilenglicol (E1520)
Hidróxido de amonio (E527)
Hidróxido de potasio (E525)
Óxido de hierro negro (E172)

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

4 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 30ºC

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Blísteres
Las cápsulas de ziprasidona se presentan en blísteres de PVC/PVA con láminas base de aluminio en estuches que contienen 14, 20, 30, 50, 56, 60 ó 100 cápsulas.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Viatris Healthcare Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart, Dublín 15
Dublín
Irlanda

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Zeldox 20mg, cápsulas duras: 64851
Zeldox 40mg, cápsulas duras: 64852
Zeldox 60mg, cápsulas duras: 64853
Zeldox 80mg, cápsulas duras: 64854

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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

Fecha de la primera autorización: Zeldox 20 mg, cápsulas duras: 24/junio/2002
Fecha de la última renovación: Zeldox 20 mg, cápsulas duras: 01/agosto/2010
Fecha de la primera autorización: Zeldox 40 mg, cápsulas duras: 24/junio/2002
Fecha de la última renovación: Zeldox 40 mg, cápsulas duras: 01/agosto/2010
Fecha de la primera autorización: Zeldox 60 mg, cápsulas duras: 19/junio/2002
Fecha de la última renovación: Zeldox 60 mg, cápsulas duras: 01/agosto/2010
Fecha de la primera autorización: Zeldox 80 mg, cápsulas duras: 19/junio/2002
Fecha de la última renovación: Zeldox 80 mg, cápsulas duras: 01/agosto/2010

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Octubre 2022

MINISTERIO DE
SANIDAD, POLITICA
SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de
medicamentos y
productos sanitarios