

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Ziprasidona Mylan 20 mg cápsulas duras EFG

Ziprasidona Mylan 40 mg cápsulas duras EFG

Ziprasidona Mylan 60 mg cápsulas duras EFG

Ziprasidona Mylan 80 mg cápsulas duras EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada cápsula dura contiene ziprasidona hidrocloreuro monohidrato equivalente a 20 mg de ziprasidona.

Cada cápsula dura contiene ziprasidona hidrocloreuro monohidrato equivalente a 40 mg de ziprasidona.

Cada cápsula dura contiene ziprasidona hidrocloreuro monohidrato equivalente a 60 mg de ziprasidona.

Cada cápsula dura contiene ziprasidona hidrocloreuro monohidrato equivalente a 80 mg de ziprasidona.

Excipiente con efecto conocido:

Cada cápsula dura de 20 mg contiene 39,61 mg de lactosa

Cada cápsula dura de 40 mg contiene 79,22 mg de lactosa

Cada cápsula dura de 60 mg contiene 118,83 mg de lactosa

Cada cápsula dura de 80 mg contiene 158,43 mg de lactosa

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsulas duras

20 mg – Tamaño 4 (entre 14,0 mm y 14,6 mm), cápsula opaca azul con cuerpo opaco blanco, cápsula de gelatina dura con la impresión axial “MYLAN” sobre “ZE20” en tinta negra en cápsula y cuerpo.

40 mg – Tamaño 3 (entre 15,6 mm y 16,2 mm), cápsula opaca azul con cuerpo opaco azul, cápsula de gelatina dura con la impresión axial “MYLAN” sobre “ZE40” en tinta negra en cápsula y cuerpo.

60 mg – Tamaño 2 (entre 17,7 mm y 18,3 mm), cápsula opaca blanca con cuerpo opaco blanco, cápsula de gelatina dura con la impresión axial “MYLAN” sobre “ZE60” en tinta negra en cápsula y cuerpo.

80 mg – Tamaño 1 (entre 19,1 mm y 19,7 mm), cápsula opaca azul con cuerpo opaco blanco, cápsula de gelatina dura con la impresión axial “MYLAN” sobre “ZE80” en tinta negra en cápsula y cuerpo.

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 los episodios de manía o mixtos de intensidad moderada en el trastorno bipolar de pacientes adultos y pediátricos con edades comprendidas entre 10-17 años (no se ha establecido la prevención de episodios del trastorno bipolar, ver sección 5.1).

4.2. Posología y forma de administración

Posología

Adultos

La dosis recomendada para el tratamiento agudo de la esquizofrenia y la manía bipolar es de 40 mg dos veces al día, con alimentos. La dosis diaria puede ajustarse posteriormente en función de la situación clínica del paciente, hasta un máximo de 80 mg dos veces al día. Si está indicado, la dosis máxima recomendada puede alcanzarse en tan solo 3 días de tratamiento.

Es particularmente importante no exceder la dosis máxima, ya que no se ha podido confirmar el perfil de seguridad por encima de 160 mg/día y la administración de ziprasidona se asocia a prolongación del intervalo QT relacionada con la dosis (ver secciones 4.3 y 4.4).

En cuanto al tratamiento de mantenimiento de los pacientes con esquizofrenia, ziprasidona debe administrarse con la dosis mínima eficaz. En muchos casos, puede ser suficiente una dosis de 20 mg dos veces al día.

Pacientes de edad avanzada

No está indicado utilizar sistemáticamente una dosis inicial más baja, aunque debe considerarse esta posibilidad, en personas de 65 años y mayores, cuando la situación clínica así lo justifique.

Uso en la insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal (ver sección 5.2).

Uso en la insuficiencia hepática

En pacientes con insuficiencia hepática se valorará la administración de dosis menores. (Ver secciones 4.4 y 5.2).

Población pediátrica

Manía bipolar

La dosis recomendada para el tratamiento agudo de la manía bipolar en pacientes pediátricos (de 10 a 17 años de edad) es una dosis única de 20 mg en el día 1, administrada junto con alimentos. Posteriormente, Ziprasidona Mylan debe administrarse con alimentos en dos tomas al día, ajustando la dosis durante 1-2 semanas, hasta alcanzar el objetivo de 120-160 mg/día en pacientes que pesen ≥ 45 kg o entre 60-80 mg/día en pacientes que pesen < 45 kg. Después, la posología debe ajustarse en función de la situación clínica de cada caso, en un intervalo de 80-160 mg/día para pacientes que pesen ≥ 45 kg o de 40-80 mg/día para pacientes que pesen < 45 kg. En el estudio clínico se permitió repartir las dosis de forma asimétrica, con dosis matutinas 20 mg o 40 mg menores que las dosis vespertinas. (ver secciones 4.4, 5.1 y 5.2).

Es particularmente importante no exceder la dosis máxima en función del peso, ya que no se ha podido confirmar el perfil de seguridad por encima de la dosis máxima (160 mg/día en niños ≥ 45 kg y 80 mg/día en niños < 45 kg) y la administración de ziprasidona se asocia a prolongación del intervalo QT relacionada con la dosis (ver secciones 4.3 y 4.4).

Esquizofrenia

La seguridad y eficacia de ziprasidona en población pediátrica con esquizofrenia no han sido establecidas (ver sección 4.4 y 5.1).

Forma de administración

Vía oral.

Ziprasidona Mylan debe administrarse junto con alimentos. Las cápsulas deben tragarse enteras, sin dividir ni masticar, ya que ello podría afectar al grado de absorción intestinal del medicamento.

Posología

Adultos

La dosis recomendada para el tratamiento agudo de la esquizofrenia y la manía bipolar es de 40 mg dos veces al día, con alimentos. La dosis diaria puede ajustarse posteriormente en función de la situación clínica del paciente, hasta un máximo de 80 mg dos veces al día. Si está indicado, la dosis máxima recomendada puede alcanzarse en tan solo 3 días de tratamiento.

Es particularmente importante no exceder la dosis máxima, ya que no se ha podido confirmar el perfil de seguridad por encima de 160 mg/día y la administración de ziprasidona se asocia a prolongación del intervalo QT relacionada con la dosis (ver secciones 4.3 y 4.4).

En cuanto al tratamiento de mantenimiento de los pacientes con esquizofrenia, ziprasidona debe administrarse con la dosis mínima eficaz. En muchos casos, puede ser suficiente una dosis de 20 mg dos veces al día.

Pacientes de edad avanzada

No está indicado utilizar sistemáticamente una dosis inicial más baja, aunque debe considerarse esta posibilidad en personas de 65 años y mayores cuando la situación clínica así lo justifique.

Uso en la insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal (ver sección 5.2).

Uso en la insuficiencia hepática

En pacientes con insuficiencia hepática se valorará la administración de dosis menores. (Ver secciones 4.4 y 5.2).

Población pediátrica

Manía bipolar

La dosis recomendada para el tratamiento agudo de la manía bipolar en pacientes pediátricos (de 10 a 17 años de edad) es una dosis única de 20 mg en el día 1, administrada junto con alimentos. Posteriormente, Ziprasidona Mylan debe administrarse con alimentos en dos tomas al día, ajustando la dosis durante 1-2 semanas, hasta alcanzar el objetivo de 120-160 mg/día en pacientes que pesen ≥ 45 kg o entre 60-80 mg/día en pacientes que pesen < 45 kg. Después, la posología debe ajustarse en función de la situación clínica de cada caso, en un intervalo de 80-160 mg/día para pacientes que pesen ≥ 45 kg o de 40-80 mg/día para pacientes que pesen < 45 kg. En el estudio clínico se permitió repartir las dosis de forma asimétrica, con dosis matutinas 20 mg o 40 mg menores que las dosis vespertinas. (ver secciones 4.4, 5.1 y 5.2).

Es particularmente importante no exceder la dosis máxima en función del peso, ya que no se ha podido confirmar el perfil de seguridad por encima de la dosis máxima (160 mg/día en niños ≥ 45 kg y 80 mg/día en niños < 45 kg) y la administración de ziprasidona se asocia a prolongación del intervalo QT relacionada con la dosis (ver secciones 4.3 y 4.4).

Esquizofrenia

La seguridad y eficacia de ziprasidona en población pediátrica con esquizofrenia no han sido establecidas (ver sección 4.4).

Forma de administración

Vía oral.

Ziprasidona Mylan debe administrarse junto con alimentos. Las cápsulas deben tragarse enteras, sin dividir ni masticar, ya que ello podría afectar al grado de absorción intestinal del medicamento

4.3. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Diagnóstico de prolongación del intervalo QT.
- Síndrome de QT largo congénito.
- Infarto agudo de miocardio reciente.
- Insuficiencia cardíaca descompensada.
- Arritmias tratadas con fármacos antiarrítmicos de clase IA y III.
- Tratamiento concomitante con fármacos que prolongan el intervalo QT, como los antiarrítmicos de clase Ia y III, trióxido de arsénico, halofantrina, acetato de levometadil, 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 obtener la historia médica, incluida la valoración de los antecedentes familiares, y una exploración física para identificar a los pacientes para los cuales no está recomendado el tratamiento con ziprasidona (ver sección 4.3).

Intervalo QT

Ziprasidona provoca la prolongación leve o moderada del intervalo QT relacionada con la dosis (ver sección 4.8 y 5.1).

Ziprasidona no debe administrarse con medicamentos con capacidad conocida de prolongar el intervalo QT (ver secciones 4.3 y 4.5). Se aconseja precaución en pacientes con bradicardia importante. Los trastornos electrolíticos como la hipopotasemia y la hipomagnesemia aumentan el riesgo de arritmias malignas y deben ser corregidos antes de iniciar el tratamiento con ziprasidona. Si es necesario tratar a pacientes con una cardiopatía estable, se valorará obtener un ECG antes de iniciar el tratamiento.

Si se presentan síntomas cardíacos como palpitaciones, vértigo, síncope o convulsiones se deberá descartar la posibilidad de una arritmia cardíaca maligna, para lo cual se realizará una evaluación cardíaca con ECG. Se recomienda interrumpir el tratamiento si el intervalo QTc es >500 ms (ver sección 4.3).

En informes postcomercialización se han dado casos excepcionales de torsade de pointes en pacientes tratados con ziprasidona y con muchos factores de riesgo difíciles de delimitar.

Población pediátrica

La seguridad y eficacia de la ziprasidona en el tratamiento de la esquizofrenia en población pediátrica no han sido establecidas (ver sección 5.1).

Síndrome neuroléptico maligno (SNM):

El SNM es un complejo muy poco frecuente pero potencialmente mortal que ha sido descrito en relación con medicamentos antipsicóticos, incluida la ziprasidona. El tratamiento del SNM debe incluir la retirada inmediata de todos los medicamentos antipsicóticos.

Reacciones adversas cutáneas graves

Con la exposición a ziprasidona, se ha notificado reacción al fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS). DRESS consiste en una combinación de tres o más de las siguientes reacciones: reacción cutánea (p. ej. erupciones o dermatitis exfoliativa), eosinofilia, fiebre, linfadenopatía y una o más complicaciones sistémicas, como hepatitis, nefritis, neumonitis, miocarditis y pericarditis.

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

En ocasiones, dichas reacciones adversas cutáneas graves son mortales. Si se producen, se debe interrumpir el tratamiento con ziprasidona.

Discinesia tardía

Existe la posibilidad de que ziprasidona cause discinesia tardía y otros síndromes extrapiramidales tardíos después del tratamiento a largo plazo. Los pacientes con trastorno bipolar son particularmente vulnerables a este tipo de síntomas. Estos cuadros son más frecuentes a medida que aumenta la duración del tratamiento y la edad del paciente. Si se presentan signos o síntomas de discinesia tardía se considerará la posibilidad de reducir la dosis o interrumpir el 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 al tratar pacientes con antecedentes de convulsiones.

Insuficiencia hepática

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

Aumento de riesgo de accidente cerebrovascular en pacientes con demencia

En ensayos clínicos aleatorizados y controlados con placebo se ha observado que al administrar algunos antipsicóticos atípicos a pacientes con demencia el riesgo de acontecimientos adversos cerebrovasculares se multiplica por 3 aproximadamente. Se desconoce el mecanismo de este aumento del riesgo. No se puede descartar que aumente este riesgo con otros antipsicóticos o en otras poblaciones. Ziprasidona debe utilizarse con precaución en pacientes con factores de riesgo de ictus.

Aumento de mortalidad en pacientes de edad avanzada con demencia

Los datos obtenidos en dos estudios observacionales a gran escala demostraron que los pacientes de edad avanzada con demencia que reciben antipsicóticos presentan un pequeño aumento del riesgo de muerte y/o potencialmente, efectos adversos cerebrovasculares en comparación con los que no reciben tal tratamiento. No hay datos suficientes que permitan calcular con precisión la magnitud del riesgo y se desconoce la causa de dicho aumento del riesgo. Ziprasidona no está aprobada para el tratamiento de trastornos de la conducta relacionados con la demencia.

Tromboembolismo venoso

Se han descrito casos de tromboembolismo venoso (TEV) en pacientes tratados con fármacos antipsicóticos. Dado que a menudo los pacientes tratados con fármacos antipsicóticos presentan factores de riesgo adquiridos de TEV, será necesario identificar todos los riesgos posibles de esta afección antes del tratamiento con ziprasidona y durante este, y adoptar las medidas preventivas oportunas.

Priapismo

Se han notificado casos de priapismo con el uso de antipsicóticos, entre ellos ziprasidona. Esta reacción adversa, como en el caso de otros fármacos psicotrópicos, no parece estar relacionada con la dosis ni con la duración del tratamiento.

Hiperprolactinemia

Del mismo modo que con otros fármacos antagonistas de los receptores D2 de la dopamina, ziprasidona puede aumentar la concentración de prolactina. Se han notificado alteraciones como galactorrea, amenorrea, ginecomastia e impotencia con compuestos con prolactina elevada. Los casos de larga duración de hiperprolactinemia, cuando están asociados con hipogonadismo, pueden derivar en una disminución de la densidad ósea.

Información relativa a excipientes: Ziprasidona Mylan contiene lactosa. Los pacientes con raros problemas hereditarios de intolerancia a la lactosa, deficiencia de lactasa Lapp o malabsorción de glucosa-galactosa no deben tomar este medicamento.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios de farmacocinética y farmacodinamia entre ziprasidona y otros medicamentos que prolonguen el intervalo QT. En consecuencia, no se puede excluir el efecto aditivo de ziprasidona y esos otros medicamentos, por lo que ziprasidona no debe administrarse con fármacos que prolongan el intervalo QT, como los antiarrítmicos de clase IA y III, trióxido de arsénico, halofantrina, acetato de levometadil, mesoridazina, tioridazina, pimozida, esparfloxacino, gatifloxacino, moxifloxacino, mesilato de dolasetrón, mefloquina, sertindol o cisaprida. (Ver sección 4.3).

Población pediátrica

No se han realizado estudios sobre la interacción de ziprasidona con otros medicamentos en la población pediátrica.

Medicamentos que actúan en el SNC y alcohol

Los efectos primarios de ziprasidona sobre el SNC exigen un uso prudente en concurrencia con otros medicamentos de acción central y el consumo de alcohol.

Efectos de ziprasidona sobre otros medicamentos

En un estudio *in vivo* con dextrometorfano no se demostró una inhibición importante del sistema CYP2D6 con concentraciones plasmáticas un 50% menores que las obtenidas con una dosis de 40 mg de ziprasidona dos veces al día. Los datos *in vitro* indicaron que ziprasidona puede ser un inhibidor modesto de los sistemas CYP2D6 y CYP3A4. No obstante, es improbable que ziprasidona afecte de forma clínicamente relevante a la farmacocinética de los medicamentos metabolizados por esas isoformas del citocromo P450.

Anticonceptivos orales. La administración de ziprasidona no causó modificaciones significativas en la farmacocinética del componente estrogénico (etinil estradiol, un sustrato de la CYP3A4) o progestagénico.

Litio. La administración conjunta de ziprasidona no afectó a la farmacocinética del litio.

Dado que tanto ziprasidona como el litio se asocian a cambios en la conducción cardíaca, la combinación de ambos puede suponer un riesgo de interacciones farmacodinámicas, incluidas arritmias.

Existen pocos datos sobre la administración conjunta con los estabilizadores del ánimo carbamazepina y valproato.

Efectos de otros medicamentos sobre ziprasidona

El inhibidor de la CYP3A4 ketoconazol (400 mg/día), que también inhibe la glucoproteína P, aumentó las concentraciones séricas de ziprasidona en <40%. Las concentraciones séricas de S-metil-dihidroziprasidona y sulfóxido de ziprasidona en el $T_{máx}$ de ziprasidona aumentaron en un 55% y 8%, respectivamente. No se observó un efecto adicional en la prolongación del QTc. Es improbable que los cambios observados en la farmacocinética como consecuencia de la administración simultánea de inhibidores potentes de la isoforma CYP3A4 sean clínicamente relevantes; por tanto, no es necesario ajustar la posología. Ciertos datos obtenidos *in vitro* o con animales sugieren que ziprasidona puede ser un sustrato de la glucoproteína P (gpP). La relevancia *in vivo* para el ser humano sigue siendo desconocida. Puesto que ziprasidona es un sustrato de la CYP3A4 y la inducción de CYP3A4 y de la gpP está relacionada, la administración conjunta con inductores de CYP3A4 y gpP, como carbamazepina, rifampicina o Hierba de San Juan podría provocar la disminución de las concentraciones de ziprasidona.

El tratamiento con carbamazepina en dosis de 200 mg dos veces al día durante 21 días dio lugar a un descenso aproximado del 35% en la exposición a ziprasidona.

Antiácidos. La administración reiterada de antiácidos que contengan aluminio y magnesio o cimetidina no tiene un efecto clínicamente significativo en la farmacocinética de ziprasidona en presencia de alimentos.

Medicamentos serotoninérgicos

En casos aislados se ha descrito un síndrome serotoninérgico asociado en tiempo al uso terapéutico de

ziprasidona en combinación con otros medicamentos serotoninérgicos como los ISRS (ver sección 4.8). Las características del síndrome serotoninérgico comprenden confusión, agitación, fiebre, sudoración, ataxia, hiperreflexia, mioclonías y diarrea.

Unión a proteínas

Ziprasidona se une en gran medida a las proteínas del plasma. La unión *in vitro* a las proteínas plasmáticas de ziprasidona no se modificó en presencia de warfarina o propranolol, dos fármacos de elevada unión a proteínas, y ziprasidona tampoco alteró la unión de esos fármacos en el plasma humano. Por tanto, es improbable que se produzcan interacciones por desplazamiento con ziprasidona.

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. Dada la escasa experiencia en mujeres, no se debe emplear ziprasidona durante la gestación a menos que el beneficio para la madre supere el posible riesgo para el feto.

Etiquetado del tipo de antipsicóticos: los recién nacidos expuestos a antipsicóticos (incluyendo ziprasidona) durante el tercer trimestre del embarazo corren el riesgo de reacciones adversas extrapiramidales y/o síntomas de abstinencia que puede variar en severidad y duración después del parto. Se han notificado casos de agitación, hipertensión, hipotensión, temblor, somnolencia, dificultad respiratoria o trastornos en la alimentación. Como consecuencia, los recién nacidos deben ser monitorizados cuidadosamente. Ziprasidona no debe usarse durante el embarazo a menos que sea claramente necesario. Si es necesario que se tiene que interrumpir el tratamiento durante el embarazo, no debe realizarse de forma 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 amamenten si están tomando ziprasidona. Si el tratamiento fuera necesario, debe suspenderse 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 afectar a la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Se deben dar los consejos pertinentes a los pacientes que podrían conducir o utilizar máquinas.

4.8. Reacciones adversas

Se ha administrado ziprasidona oral en estudios clínicos (ver sección 5.1) a aproximadamente 6500 sujetos adultos. Las reacciones adversas más frecuentes al fármaco observadas en los ensayos clínicos de esquizofrenia fueron sedación, insomnio, somnolencia, cefalea y agitación. En los estudios clínicos en manía bipolar las reacciones adversas más frecuentes al fármaco fueron sedación, cefalea, trastorno extrapiramidal y somnolencia.

La tabla siguiente contiene las reacciones adversas al fármaco basadas en estudios de manía bipolar y esquizofrenia controlados.

Todas las reacciones adversas al fármaco se citan por clase de órgano o sistema y frecuencia: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Las reacciones adversas mencionadas a continuación también pueden asociarse a la enfermedad **subyacente o a los tratamientos concomitantes**.

Clasificación por órganos y sistemas	Muy frecuentes ($\geq 1/10$)	Frecuentes (de $\geq 1/100$ a $< 1/10$)	Poco frecuentes (de $\geq 1/1000$ a $< 1/100$)	Raras (de $\geq 1/10.000$ 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, pesadilla, nerviosismo, síntomas depresivos, libido disminuida	Hipomanía, bradifrenia, anorgasmia, afecto plano	
Trastornos del sistema nervioso	Somnolencia, cefalea	Distonía, trastorno extrapiramidal, parkinsonismo, discinesia tardía, discinesia, hipertonía, acatisia, temblor, mareo, sedación	Síncope, convulsión de gran mal, ataxia, acinesia, síndrome de la pierna inquieta, alteración de la marcha, babeo, parestesia, hipoestesia, disartria, alteración de la atención, hipersomnia, letargia	Síndrome neuroléptico maligno, síndrome serotoninérgico, parálisis facial, paresia	
Trastornos oculares		Visión borrosa, alteración visual	Crisis oculógira, fotofobia, ojo seco	Ambliopía, prurito en el ojo	
Trastornos del oído y del laberinto			Vértigo, acúfenos, dolor de oídos		
Trastornos cardíacos		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			Sensación de opresión en la garganta, disnea, dolor orofaríngeo	Laringoespasmó, hipo	

Clasificación por órganos y sistemas	Muy frecuentes (≥1/10)	Frecuentes (de ≥1/100 a <1/10)	Poco frecuentes (de ≥1/1000 a <1/100)	Raras (de ≥1/10.000 a <1/1.000)	Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
mediastínicos					
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	Reacción a fármaco 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 una extremidad, molestia musculoesquelética, rigidez articular	Trismo	
Trastornos renales y urinarios			Incontinencia urinaria, disuria	Retención urinaria, enuresis	
Embarazo, puerperio y enfermedades perinatales				Síndrome de supresión de fármacos en neonatos	
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 del electrocardiograma prolongado, prueba anormal de función hepática	Lactato deshidrogenasa elevada en sangre	

En los estudios clínicos a corto y largo plazo de ziprasidona en la esquizofrenia y la manía bipolar la incidencia de convulsiones tonicoclónicas e hipotensión fue infrecuente, presentándose en menos del 1% de los pacientes tratados con ziprasidona.

Ziprasidona provoca la prolongación leve o moderada del intervalo QT relacionada con la dosis (ver sección 5.1). En los estudios clínicos en esquizofrenia se observó un incremento de 30 a 60 ms en el 12,3% (976/7941) de los trazados ECG de los pacientes tratados con ziprasidona y en el 7,5% (73/975) de los trazados de pacientes tratados con placebo. Asimismo, se observó una prolongación de >60 ms en el 1,6% (128/7941) y el 1,2% (12/975) de los trazados obtenidos con ziprasidona y placebo, respectivamente. La incidencia de prolongación del intervalo QTc por encima de 500 ms fue de 3 casos en un total de 3266 (0,1%) pacientes tratados con ziprasidona y de 1 en un total de 538 (0,2%) pacientes tratados con placebo. Se observaron resultados comparables en los estudios clínicos en manía bipolar.

En el tratamiento de mantenimiento a largo plazo en la esquizofrenia se detectó que, las concentraciones de prolactina de los pacientes tratados con ziprasidona, estaban elevadas ocasionalmente, pero en la mayoría

de los casos, volvieron a la normalidad sin interrumpir el tratamiento. Además, las posibles manifestaciones clínicas (p. ej., ginecomastia y aumento de tamaño de las mamas) fueron raras.

Población pediátrica y adolescente con manía bipolar y adolescentes con esquizofrenia

En un estudio sobre el trastorno bipolar controlado con placebo (edades comprendidas entre los 10 y los 17 años), las reacciones adversas más frecuentes (documentadas con una frecuencia >10%) fueron sedación, somnolencia, cefalea, fatiga, náuseas y mareos. En un estudio sobre la esquizofrenia controlado con placebo (edades comprendidas entre los 13 y los 17 años), las reacciones adversas más frecuentes (documentadas con una frecuencia >10%) fueron somnolencia y trastorno extrapiramidal. Por lo general, el tipo de frecuencia y la gravedad de las reacciones adversas en estos sujetos fue similar a los de adultos con trastorno bipolar y esquizofrenia que reciben tratamiento con ziprasidona.

La administración de ziprasidona se asoció a una prolongación leve o moderada del intervalo QT relacionada con la dosis en los estudios clínicos sobre manía bipolar y esquizofrenia en población pediátrica similar a la observada en la población adulta. No se han notificado casos de convulsiones tonicoclónicas o hipotensión en los estudios clínicos sobre manía bipolar controlados con placebo en población pediátrica.

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

Síntomas

La experiencia con sobredosis de ziprasidona es limitada. La mayor ingestión confirmada en una sola toma de ziprasidona es de 12.800 mg. En ese caso, se notificaron síntomas extrapiramidales y un intervalo QTc de 446 ms (sin secuelas cardíacas). En general, los síntomas notificados con mayor frecuencia después de la sobredosis son los síntomas extrapiramidales, somnolencia, temblor y ansiedad.

Tratamiento

La posibilidad de embotamiento, convulsiones o reacción distónica de la cabeza y cuello después de una sobredosis supone un riesgo de aspiración al inducir el vómito. El control cardiovascular debe empezar inmediatamente e incluir la monitorización electrocardiográfica continua para detectar posibles arritmias. No se conoce ningún antídoto específico de ziprasidona.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Psicolépticos, antipsicóticos, derivados de indol, código ATC: N05A E04.

Mecanismo de acción

Ziprasidona posee una elevada afinidad por los receptores de dopamina tipo 2 (D₂) y una afinidad mucho mayor por los receptores tipo 2A (5HT_{2A}) de la serotonina. El bloqueo de los receptores 12 horas después de una dosis única de 40 mg fue mayor del 80% en los receptores tipo 2A de serotonina y mayor del 50% en los receptores D₂ usando la tomografía con emisión de positrones (PET). Ziprasidona también interacciona con los receptores de serotonina 5HT_{2C}, 5HT_{1D} y 5HT_{1A}, en los que su afinidad por sus sitios de unión es igual o mayor que su afinidad por el receptor D₂. Ziprasidona posee una afinidad moderada por la serotonina neuronal y por los transportadores de norepinefrina. Asimismo, ziprasidona presenta una afinidad moderada por los receptores H (1) y alfa (1) de histamina. Por último, ziprasidona presenta una afinidad despreciable por los receptores muscarínicos M (1).

Ziprasidona antagoniza la actividad de los receptores 2^a (5HT_{2A}) de serotonina y 2 (D₂) de dopamina. Se ha propuesto que su actividad terapéutica está mediada en parte por esta combinación de actividades antagonistas. Ziprasidona también es un potente antagonista de los receptores 5HT_{2C} y 5HT_{1D} y agonista potente del receptor 5HT_{1A}, e inhibe la recaptación neuronal de la norepinefrina y la serotonina.

Eficacia clínica y seguridad

Esquizofrenia

En un estudio de 52 semanas ziprasidona fue eficaz en el mantenimiento de la mejoría clínica durante la terapia de continuación en los pacientes que muestran una respuesta terapéutica inicial: no se apreciaron indicios claros de relación dosis-respuesta en los grupos tratados con ziprasidona. En este estudio, en el que se incluyeron pacientes con síntomas positivos y negativos, se demostró la eficacia de ziprasidona en ambos tipos de síntomas.

La incidencia de aumento del peso corporal, notificado como un acontecimiento adverso en los estudios a corto plazo (4-6 semanas) en esquizofrenia, fue baja e idéntica en los pacientes tratados con ziprasidona y con placebo (0,4% en ambos casos). En un estudio a un año controlado con placebo la mediana de la pérdida de peso fue de 1-3 kg en los pacientes tratados con ziprasidona, frente a una mediana de pérdida de 3 kg en los pacientes tratados con placebo.

En un estudio doble ciego comparativo en esquizofrenia se midieron parámetros metabólicos como peso, concentraciones de insulina en ayunas, colesterol total y triglicéridos, y un índice de resistencia a la insulina (IR). En los pacientes tratados con ziprasidona no se observaron variaciones clínicamente importantes en ninguno de los parámetros metabólicos estudiados con respecto a los valores basales.

Resultados de un estudio de seguridad postcomercialización a gran escala:

En un estudio postautorización aleatorizado de 18.239 pacientes con esquizofrenia con un seguimiento observacional de 1 año se pretendió determinar si el efecto de ziprasidona en el intervalo QTc se asocia a un aumento del riesgo de mortalidad por causas distintas al suicidio. En este estudio, que se llevó a cabo en condiciones de práctica clínica naturalista, no se demostraron diferencias en la tasa de mortalidad global no suicida entre los pacientes tratados con ziprasidona y los tratados con olanzapina (criterio de valoración principal). Tampoco se demostraron diferencias en los criterios de valoración secundarios de mortalidad por todas las causas, mortalidad por suicidio o mortalidad por muerte súbita, si bien la incidencia de mortalidad cardiovascular fue numéricamente mayor, aunque sin significación estadística, en el grupo de ziprasidona. Asimismo, en el grupo ziprasidona se observó una mayor incidencia de hospitalización por cualquier causa, estadísticamente significativa, principalmente atribuida a las diferencias en el número de hospitalizaciones psiquiátricas.

Manía bipolar

La eficacia de la ziprasidona en adultos con manía se demostró en dos estudios doble ciego y controlados con placebo de 3 semanas de duración en los que se compararon ziprasidona y placebo, y un estudio doble ciego de 12 semanas en el que se compararon ziprasidona, haloperidol y placebo. En esos estudios se incluyeron aproximadamente 850 pacientes con trastorno bipolar I con episodios agudos maníacos o mixtos, con o sin rasgos psicóticos, según los criterios del DSM-IV. La presencia de características psicóticas en el momento basal fue del 49,7%, 34,7% o 34,9% en esos estudios. La eficacia se evaluó usando la *Mania Rating Scale* (MRS). La escala *Clinical Global Impression-Severity* (CGI-S) se utilizó como variable de eficacia coprincipal o secundaria principal. El tratamiento con ziprasidona (40-80 mg dos veces al día, dosis diaria media de 120 mg) dio lugar a una mejoría significativamente mayor de las puntuaciones MRS y CGI-S en la última visita (3 semanas) comparado con placebo. En el estudio de 12 semanas el tratamiento con haloperidol (dosis media diaria de 16 mg), este medicamento logró reducciones en las puntuaciones MRS significativamente mayores que las alcanzadas con ziprasidona (dosis media diaria de 121 mg). Por su parte, ziprasidona demostró una eficacia comparable a la de haloperidol en cuanto a la proporción de pacientes que mantuvieron la respuesta al tratamiento entre las semanas 3 y 12.

La eficacia de ziprasidona en el tratamiento del trastorno bipolar en pacientes pediátricos (10 a 17 años de

edad) se evaluó en un estudio de cuatro semanas controlado con placebo (n=237) de pacientes ingresados o ambulatorios que cumplían los criterios del DSM-IV de trastorno bipolar I con episodios de manía o mixtos, con o sin características psicóticas y una puntuación Y-MRS ≥ 17 en el momento basal. En este estudio doble ciego y controlado con placebo se comparó la administración oral en dosis flexibles de ziprasidona (80-160 mg/día [40-80 mg dos veces al día] en dos tomas para pacientes que pesaban ≥ 45 kg; 40-80 mg/día (20-40 mg dos veces al día) para pacientes que pesaban < 45 kg) frente a placebo. Ziprasidona se administró como una dosis única de 20 mg en el primer día, después se ajustó durante 1-2 semanas a dos dosis diarias hasta el intervalo deseado de 120-160 mg/día para los pacientes que pesaban ≥ 45 kg y 60-80 mg/día para los pacientes que pesaban < 45 kg. Se permitió la administración asimétrica, con dosis matutinas 20 mg o 40 mg menores que las dosis vespertinas. Ziprasidona fue superior al placebo en el cambio en la puntuación total Y-MRS respecto al valor basal en la semana 4. En este estudio clínico las dosis medias diarias administradas fueron de 119 mg y 69 mg en los pacientes que pesaban ≥ 45 kg y < 45 kg, respectivamente.

Estudios pediátricos

Manía bipolar

La seguridad de ziprasidona se ha evaluado en 237 pacientes pediátricos (de 10 a 17 años de edad) manía bipolar que participaron en estudios clínicos con varias dosis. En total, 31 pacientes pediátricos con trastorno bipolar I recibieron ziprasidona oral durante al menos 180 días.

En un estudio de 4 semanas en pacientes pediátricos (10-17 años) con manía bipolar no se detectaron diferencias entre los pacientes tratados con ziprasidona y los que recibieron placebo en lo que respecta a la media del cambio respecto al valor basal en el peso corporal, glucemia en ayunas o concentraciones de colesterol total, colesterol LDL o triglicéridos.

No existen estudios clínicos doble ciego a largo plazo sobre la eficacia y la tolerabilidad de ziprasidona en la población pediátrica.

Tampoco existen estudios clínicos a largo plazo en los que investigue la eficacia de ziprasidona en la prevención de la recurrencia de los síntomas de manía o depresión.

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. El estudio pediátrico de ziprasidona en esquizofrenia se suspendió debido a la falta de eficacia (ver sección 4.2).

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Después de la administración oral de varias dosis de ziprasidona con alimentos, las concentraciones séricas máximas se alcanzaron normalmente entre 6 y 8 horas después de la administración. La biodisponibilidad absoluta de una dosis de 20 mg es del 60% en estado posprandial. Los estudios farmacocinéticos demuestran que la biodisponibilidad de ziprasidona aumenta hasta en un 100% en presencia de alimentos. En consecuencia, se recomienda tomar ziprasidona con algún alimento.

Distribución

El volumen de distribución de ziprasidona es de 1,1 l/kg aproximadamente y la unión a proteínas plasmáticas es mayor del 99%.

Biotransformación y eliminación

Después de la administración oral de ziprasidona, su semivida terminal media es de 6,6 horas. El estado de equilibrio se alcanza en 1-3 días. La media del aclaramiento de ziprasidona administrada por vía

intravenosa es de 5 ml/min/kg. Aproximadamente el 20% de la dosis se excreta por la orina y el 66% por las heces.

Ziprasidona muestra una cinética lineal en el intervalo de dosis terapéuticas de 40 a 80 mg dos veces al día en estado posprandial.

Ziprasidona se metaboliza ampliamente después de la administración oral y solo una pequeña cantidad se excreta por la orina (<1%) o las heces (<4%) sin metabolizar. Ziprasidona se elimina principalmente a través de tres vías metabólicas propuestas, para dar lugar a cuatro metabolitos circulantes principales: sulfóxido de benzisotiazol piperazina (BITP), sulfona de BITP, sulfóxido de ziprasidona y S-metil-dihidroziprasidona. Ziprasidona sin metabolizar representa el 44% del material total relacionado con el fármaco en suero.

Según un estudio *in vivo*, la conversión a S-metil dihidroziprasidona es la principal vía de metabolismo de ziprasidona. Los estudios *in vitro* indican que este metabolito surge a través de una reducción catalizada por una aldehído oxidasa con S-metilación posterior. También interviene el metabolismo oxidativo, principalmente a través de la isoforma CYP3A4, con la posible contribución de la isoforma CYP1A2.

Cuando se estudian *in vitro*, ziprasidona, S-metil-dihidroziprasidona y sulfóxido de ziprasidona comparten propiedades que permiten predecir un efecto prolongando en el intervalo QTc. S-metil-dihidroziprasidona se elimina principalmente por las heces mediante la excreción biliar, con una contribución menor del metabolismo catalizado por la isoforma CYP3A4. El sulfóxido de ziprasidona se elimina a través de la excreción renal y mediante un metabolismo secundario catalizado por la isoforma CYP3A4.

Poblaciones especiales

El cribado farmacocinético de pacientes no ha demostrado diferencias significativas en su perfil entre fumadores y no fumadores.

Tampoco se detectan diferencias de trascendencia clínica en la farmacocinética de ziprasidona relacionadas con la edad o el sexo. La farmacocinética de ziprasidona en la población pediátrica de 10 a 17 años de edad fue similar a la observada en adultos después de corregir en función de las diferencias en el peso corporal.

Como era de esperar dada la escasa contribución del aclaramiento renal a la eliminación global, no se apreciaron aumentos progresivos de la exposición a ziprasidona cuando se administró el fármaco a sujetos con grados variables de disfunción renal. La exposición de sujetos con insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina de 30-60 ml/min), moderada (aclaramiento de creatinina de 10-29 ml/min) e importante (que requería diálisis) fue del 146%, 87% y 75% respecto a los sujetos sanos (aclaramiento de creatinina >70 ml/min) después de la administración oral de 20 mg dos veces al día durante siete días. Se desconoce si las concentraciones séricas de los metabolitos están aumentadas en estos pacientes.

En caso de deterioro leve o moderado de la función hepática (Child Pugh A o B) debido a cirrosis, las concentraciones séricas medidas después de la administración oral fueron un 30% mayores, y la semivida terminal fue unas 2 horas más larga que en pacientes normales. Se desconoce el efecto del deterioro hepático en las concentraciones séricas de los metabolitos.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos preclínicos de seguridad obtenidos en estudios convencionales sobre toxicidad farmacológica, genotoxicidad y potencial carcinógeno no muestran riesgos especiales para los seres humanos. En estudios de reproducción animal en ratas y conejos no se observaron efectos teratógenos de ziprasidona. Se observaron acontecimientos adversos relacionados con la fertilidad y descenso del peso de las crías con dosis que causaron toxicidad materna, como descenso del aumento de peso. Se observó aumento de la mortalidad perinatal y retraso del desarrollo funcional de la descendencia con concentraciones plasmáticas maternas extrapoladas similares a las concentraciones máximas encontradas en personas que reciben dosis terapéuticas del fármaco.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Contenido de la cápsula:

Polacrilina potásica
Lactosa monohidrato
Povidona
Estearato de magnesio

Cubierta de la cápsula:

20 mg, 40 mg, 80 mg
Azul brillante FCF (E133)
Dióxido de titanio (E171)
Gelatina

60 mg

Dióxido de titanio (E171)
Gelatina

Tinta de impresión:

Goma laca
Propilenglicol
Óxido de hierro negro (E172)
Hidróxido de potasio

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

3 años

6.4. Precauciones especiales de conservación

Conservar por debajo de 30° C. Conservar en el envase original para protegerlo de la humedad.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Blíster

Ziprasidona Mylan cápsulas duras se presenta en blísteres de OPA/lámina de aluminio/PVC que contiene 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 100 y 180 cápsulas y en Blisters de OPA/lámina de aluminio/PVC perforados unidosis que contienen 14 y 56 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

Mylan Pharmaceuticals, S.L.
C/ Plom 2-4, 5ª planta

08038 Barcelona
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Ziprasidona Mylan 20 mg cápsulas duras EFG, N.º de registro: 75399

Ziprasidona Mylan 40 mg cápsulas duras EFG, N.º de registro: 75400

Ziprasidona Mylan 60 mg cápsulas duras EFG, N.º de registro: 75401

Ziprasidona Mylan 80 mg cápsulas duras EFG, N.º de registro: 75402

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

Fecha de la primera autorización: 08/agosto/2012

Fecha de la última renovación: 03/agosto/2016

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

03/2020